

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**“FACTORES ASOCIADOS A OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN
INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS QUITO-
ECUADOR DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE
2013”.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

LANDÁZURI CARRANCO ANDREA NATHALY

DÁVILA MORA PABLO GABRIEL

DIRECTOR: Dr. Nelson Cevallos Salas

Quito, Abril del 2014

Dedicado a Dios por ser el único responsable de este logro y a nuestras familias por brindarnos su amor y apoyo incondicional.

Andrea y Pablo

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque su gracia, fidelidad y sabiduría han guiado siempre cada uno de nuestros pasos.

A nuestros Padres por su incansable esfuerzo y amor que han permitido cumplir nuestros sueños.

A nuestra familia por brindarnos siempre su apoyo incondicional.

A nuestra Universidad y profesores por haber sido parte importante no solamente de nuestro desarrollo profesional sino moral y humano.

Al Doctor Nelson Cevallos por ser un gran maestro y por sobre todo nuestro amigo y apoyo desde el primer día.

Al Doctor Marco Antonio Pino por ser parte de nuestra investigación y ayudarnos a culminar esta etapa de nuestra carrera.

Al Doctor Alberto Castillo por haber sido parte importante de nuestra formación durante el Internado Rotativo.

Al Hospital Enrique Garcés y la Clínica de PVV del mismo, así como a su personal por haber colaborado a lo largo de esta investigación.

Y a todas las personas que estuvieron a nuestro lado a lo largo de la carrera y contribuyeron de alguna forma a nuestra formación.

MUCHAS GRACIAS!!!

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	8
CAPITULO I. INTRODUCCION	9
CAPITULO II. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	11
2.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA	11
Epidemiología del VIH	11
VIH en Ecuador	13
Etiopatogenia del VIH	14
Ciclo de Replicación	16
Historia Natural del VIH	19
Terapia Antirretroviral	21
2.2 OSTEOPOROSIS	25
Definición	25
Epidemiología	26
Factores Asociados a Osteoporosis	26
Fisiopatología	28
Remodelación Ósea	29
Regulación de la Remodelación Ósea	31
Mecanismos Generales	32
Mecanismos Locales	35
Alteraciones del Remodelamiento Óseo	37
Diagnóstico	39
Absorcimetría Dual de Rayos X	39
Tratamiento	40
Tratamiento farmacológico	41

Fármacos anabolizantes	42
Ranelato de estroncio	42
Parathormona	42
Fármacos antirresortivos	42
Bifosfonatos	42
Estrógenos	43
Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos	44
Calcitonina	44
Tratamiento en Fracturas	44
2.3 OSTEOPOROSIS Y VIH	45
Patogenia	49
Niveles de HDL	51
Ingesta de Calcio	52
Factores Nutricionales	53
Tabaco	56
Alcohol	57
Actividad Física	58
Factores Hormonales	60
Influencia del Tratamiento	62
CAPITULO III. METODOLOGIA	68
Problema	68
Objetivos	68
Hipótesis	69
Tipo de estudio	69
Muestra	69

Criterios de inclusión y exclusión	71
Operacionalización de variables	71
Definición de variables	74
Recolección de información.....	78
Plan de análisis de datos	80
Aspectos bioéticos	80
CAPITULO IV. RESULTADOS	81
Descripción de la muestra estudiada	81
Asociaciones de variables	99
CAPITULO V. DISCUSION	105
Limitaciones	111
CAPITULO VI. CONCLUSIONES	112
CAPITULO VII. RECOMENDACIONES	113
CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFIA	115
ANEXOS	124

RESUMEN

Objetivo:

Determinar los factores que se asocian al desarrollo de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés mediante la comparación de diferentes variables entre los grupos de pacientes con y sin osteopenia/osteoporosis.

Método:

Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal, en el período de enero de 2013 a junio de 2013, donde se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, admitiéndose para estudio a 118 pacientes a quienes se les realizó densitometrías óseas, una encuesta y además se recogió información de sus historias clínicas como: resultados de perfil lipídico, marcadores de VIH, índice de masa corporal (IMC) y tratamiento antirretroviral.

Resultados:

Se encontró que 78 (66.1%) pacientes presentaron osteoporosis u osteopenia; mientras que 40 (33.9%) tenían un resultado de densidad mineral ósea (DMO) dentro de parámetros normales. El género masculino se asoció estadísticamente a una mayor presencia de DMO fuera de parámetros normales [OR 2.1, $p=0.02$], al igual que carga viral mayor de 10.000 copias al diagnóstico [OR 2.1, $p=0.02$]. Las variables que mostraron significancia estadística con osteopenia fueron: género masculino [OR 2.2, $p=0.01$] y homosexualidad [OR 2.7, $p=0.005$], mientras las que lo hicieron directamente con la presencia de osteoporosis fueron: IMC al diagnóstico menor de 18.5 [OR 21.1, $p=0.004$], al igual que IMC actual menor de 18.5 [OR 6.7, $p=0.01$].

Conclusiones:

Las variables que se asociaron estadísticamente con disminución de la DMO fue carga viral al diagnóstico mayor de 10.000; con osteopenia fueron: género masculino, y homosexualidad, mientras las que lo hicieron con osteoporosis fueron: IMC al diagnóstico y actual menor de 18.5. Los hábitos como el consumo de alcohol, el consumo de tabaco, el consumo de calcio en productos lácteos y en suplementos, la realización de actividad física no se asociaron con la presencia de osteopenia/osteoporosis en pacientes con VIH/SIDA, al igual que los valores de CD4, carga viral actual, HDL tanto al diagnóstico como actuales, exposición al TARGA, duración del tratamiento, consumo de Tenofovir. Cabe recalcar que los pacientes de este estudio que consumen Tenofovir poseen un máximo de 1-2 años de tratamiento con este fármaco, por lo que no vamos a descartar un accionar negativo sobre el metabolismo óseo a largo plazo.

Palabras clave: VIH, factores asociados, osteoporosis, Tenofovir, terapia antirretroviral.

CAPITULO I. INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un Retrovirus del género Lentivirus, se caracteriza por la presencia de múltiples manifestaciones clínicas que pueden afectar a cualquier órgano, aparato o sistema debido a la inmunodeficiencia que produce por el déficit cuantitativo y cualitativo de los linfocitos T (CD4+). ¹

Esta patología que se encuentra con una prevalencia cada vez mayor, se estima que afecta aproximadamente a **35.3 millones** de personas a nivel mundial al momento (17% más que en 2001), presentando un crecimiento anual de **2.7 millones** de nuevos casos (390,000 niños). Pese a este gran crecimiento del número de casos, se ha podido también observar una disminución de la tasa de mortalidad, que en el 2011 fue de 1,7 millones de personas las cuales fallecieron en todo el mundo por causas relacionadas con el sida, un 24% menos que en su máximo del 2005. ²

Este incremento en la supervivencia se ha asociado con un aumento de complicaciones graves como por ejemplo las osteoarticulares, en las que tenemos: osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis. El desarrollo de osteopenia y osteoporosis en las personas portadoras de VIH, que puede llegar a presentarse hasta 4 veces más que en la población general, tiene diferentes teorías en cuanto a su etiología, una de ellas se atribuye a la alteración del metabolismo óseo, el cual puede ser causado por el propio virus y/o como un efecto secundario del TARGA, el mismo que se ha visto en estudios aumenta entre 2 a 2,5 veces el riesgo de osteopenia en los pacientes. ³

Dentro de los fármacos que se asocian al desarrollo de osteopenia y osteoporosis, el

grupo que más se destaca es el de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos del nucleótidos adenosina-5-monofosfato, en especial el Tenofovir; los resultados de los estudios realizados a los otros fármacos utilizados en la TARGA son muy contradictorios.⁴

Dentro de los diversos mecanismos que se atribuyen a la producción de osteopenia y osteoporosis en pacientes con VIH/SIDA, tenemos: el efecto tóxico del propio virus en el ámbito de células óseas o del microambiente medular, activación crónica de linfocitos T con la producción de citocinas afectando la función de osteoblastos y osteoclastos, alteración en la homeostasis del calcio, función de la parathormona en el metabolismo de la vitamina D; todo esto llevando a la completa alteración del metabolismo óseo.^{5,6,7}

El presente estudio tiene por objetivo determinar los factores que se asocian al desarrollo de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés mediante la comparación de diferentes variables entre el grupo de pacientes que presente osteopenia/osteoporosis y el grupo que no.

CAPITULO II. REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Epidemiología del VIH

El VIH pertenece al género de los Lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que comparten su información genética en un 40-50% sin embargo cada uno presenta ciertas particularidades; el VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico y menos transmisible.⁸

Desde su aparición en el año de 1986 el VIH se ha convertido en una pandemia, se estima que en la actualidad, con datos recolectados a finales del año 2012, existen alrededor de 35.3 millones de personas viviendo con esta enfermedad en el mundo. Se calcula que el 0,8% de las personas con edades comprendidas entre los 15 y los 49 años son seropositivos.

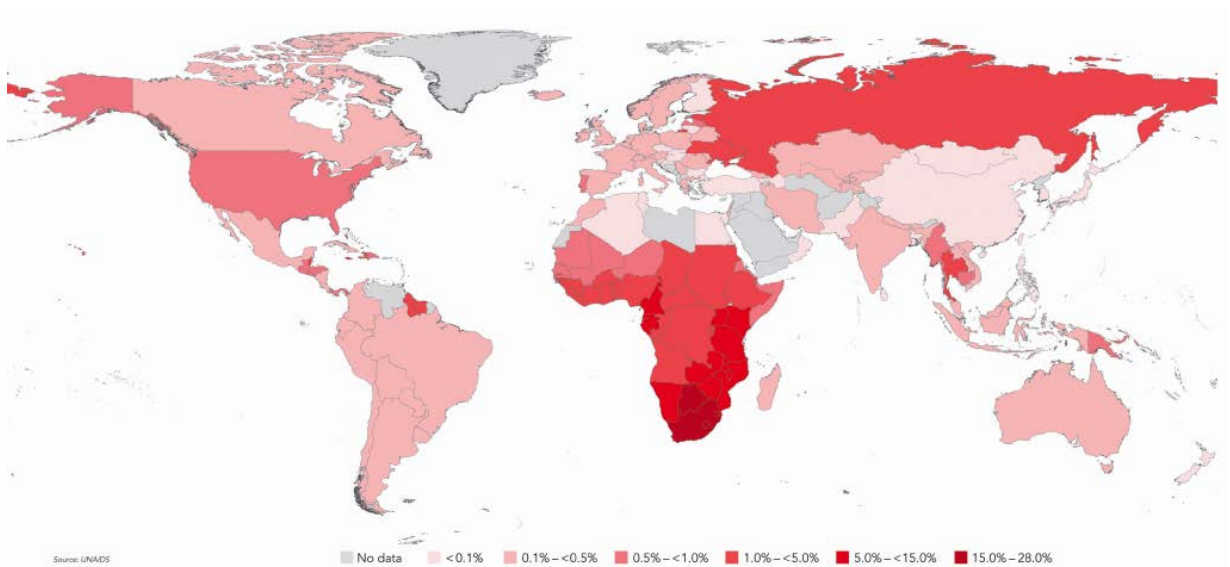


Figura 1. Distribucion geografica mundial del porcentaje de personas infectadas con VIH en el 2009 según UnAIDS Program . Tomado de : UNAIDS Global Report 2010.

África subsahariana sigue siendo la región más afectada, prácticamente 1 de cada 20 adultos vive con VIH, lo que representa el 69% de las personas seropositivas de todo el mundo, posterior a esta las regiones más afectadas son el Caribe, Europa oriental y Asia central, donde en el 2011 el 1% de los adultos vivía con VIH. ²

En los últimos años, las cifras de nuevas infecciones han presentado un descenso; en el año 2012 disminuyó aproximadamente un 33% (2,3 millones) en comparación con los valores del año 2001, sin embargo en ciertas regiones como oriente medio y África septentrional ha aumentado un 35%. (Figura N.1)

El número de muertes por año también ha descendido, en el año 2012 1,6 millones de personas fallecieron por causas relacionadas con el sida en todo el mundo, lo que representa un descenso del 24% de la mortalidad relacionada con el VIH respecto al 2005 (cuando se produjeron 2,3 millones de muertes). (Figura N.2)

Sin cambios o descenso <25%

<p>Afganistán Angola Argelia Armenia Australia Azerbaiyán Bangladesh Belarus Belice Brasil Bulgaria Cabo Verde Camerún Canadá Colombia Costa Rica Cuba Ecuador Egipto Estados Unidos de América Federación de Rusia Filipinas Francia</p>	<p>Gabón Gambia Georgia Guatemala Guinea Ecuatorial Guinea-Bissau Indonesia Irán (República Islámica del) Italia Kazajistán Kirguistán Letonia Libano Madagascar Malasia Marruecos Mauricio Mauritania Mozambique Myanmar Nepal Nicaragua Niger</p>	<p>Nigeria Pakistán Polonia Reino Unido República de Moldova República Democrática Popular Lao Rumania Senegal Serbia Sierra Leona Singapur Somalia Sri Lanka Sudán Tayikistán Togo Ucrania Uganda Uruguay Venezuela Viet Nam Yemen</p>	<p>Descenso del 25–49%</p> <p>Alemania Bahamas Benin Burkina Faso Chad Congo Djibouti El Salvador Eritrea Estado Plurinacional de Bolivia Ghana Guinea Haití Honduras Jamaica</p>	<p>Descenso ≥ 50%</p> <p>Lesotho Liberia Malawi Mali México Panamá Papua Nueva Guinea República República Centroafricana República Unida de Tanzania Sudáfrica Swazilandia Tailandia</p> <p>Botswana Burundi Camboya Côte d'Ivoire Etiopía Guyana Kenya Namibia Perú República Dominicana Rwanda Suriname Zambia Zimbabue</p>
---	---	---	--	--

* Países en los que se produjeron 100 o más fallecimientos relacionados con el sida en 2011.

Figura 2. Cambio porcentual en el numero de personas que fallecen por causas relacionadas con el Sida 2005-2011. Tomado de : UNAIDS Global Report 2010.

En la región de América Latina se calcula que existían alrededor de 1,4 millones de personas entre adultos y niños viviendo con VIH/SIDA en el año 2011; 54000 fallecieron por causas relacionadas al Sida y 83000 fueron nuevas infecciones. ²

VIH en Ecuador

Según el Ministerio de Salud Pública y la Dirección Nacional de Estrategias de Salud Colectiva para el año 2011 se registraron 29,601 casos de pacientes con VIH de los cuales 8,766 ya se encontraban en fase SIDA. El grupo etario más afectado es el de 25-29 años de edad con 4,362 casos. ⁹ Pese a la tendencia de disminución del nivel de mortalidad a nivel mundial, nuestro país no sigue esa misma línea manteniéndose en aumento el número de fallecidos por año, 727 en el año 2010.

La región costa de nuestro país tiene la mayor cantidad de casos de VIH con un 76% del total de reportados, la provincia del Guayas se encuentra a la cabeza con 1,798 casos en el año 2011 seguida de El Oro con 323 casos. En la región sierra se encuentra el 16% de casos reportados con Pichincha en primer lugar con 549 casos en el 2011. ⁹ La amazonia reporta el 2% de los casos del Ecuador. ¹¹

De los casos de VIH, el 69% corresponden a hombres, y el 26% a mujeres. La razón hombre - mujer en VIH tiende a reducirse, de alrededor de 7 a fines de los 80's a 1,8 en la actualidad (año 2011). ^{9,11} La exposición y prevalencia es mayor en personas trans 31.9%, hombres que tienen sexo con hombres 11%, trabajadores/as sexuales 3,2%, y personas privadas de la libertad 1,4%. ^{11,94}

El gasto económico del Ecuador en VIH en el año 2010 fue de 28,641.874 dólares, del cual el 84.73% provino de fondos públicos (70.98% MSP), el 10.38% fue financiado

por organismos internacionales y el 4.87% se obtuvo de fondos privados y organizaciones de la sociedad civil. ¹⁰

El gasto anual que se utiliza en el manejo del VIH en el Ecuador se distribuye en diferentes áreas, las 2 con mayor presupuesto son las de Prevención seguida de Atención y Tratamiento con un 49.09% y 40.5% respectivamente. ¹¹ (Figura N.3)

**Ecuador: Gasto total en VIH/Sida según destino de recursos
2010 (USD)**

Categoría de Gasto	Monto	%
Prevención	14,059,150	49.09%
Atención y tratamiento	11,601,326	40.50%
Gestión y administración de programas	1,150,201	4.02%
Investigación relacionada con el VIH	864,790	3.02%
Recursos humanos	582,358	2.03%
Entorno favorable	371,886	1.30%
Huérfanos y niños vulnerables (HNV)	12,163	0.04%
TOTAL	28,641,874	100.00%

Fuente: Información institucional

Elaboración: Equipo consultor. Febrero 2012

Figura 3. Gasto total en VIH/Sida según destino de recursos en el 2010.

Tomado de : **PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE VIH/Sida – ITS Ministerio de Salud Pública del Ecuador- ESTUDIO DE MEDICIÓN DEL GASTO EN SIDA EN ECUADOR 2010**

Etiopatogenia del VIH

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un Retrovirus del género Lentivirus, el mismo que se clasifica en 2 tipos: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico,

menos transmisible y se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado algunos casos también en Europa y EE.UU.⁸

El origen del VIH-1 ha sido muy laborioso de esclarecer ya que proviene del agente que infecta en la naturaleza a la variedad de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* que habita en zonas muy poco accesibles del sur de Camerún, mientras que el VIH-2 está muy cercano filogenéticamente al SIVsm (virus de la inmunodeficiencia del Simio Sooty mangabey), una variedad de mono muy frecuente en África occidental.¹³

En cuanto a su estructura el VIH presenta una membrana de bicapa fosfolipídica que el virus obtiene a partir de la célula hospedera a través del mecanismo de esporulación o escape hacia el medio extracelular. En la superficie de la membrana se encuentran proteínas estructurales denominadas proteínas de envoltura gp120 y gp41, estas proteínas son las responsables de reconocer a los receptores CD4 de los linfocitos así como también a diversos ligandos de la célula a ser infectada, que terminaran permitiendo el ingreso e internalización del VIH. (Figura N.4)

En el interior del virus se encuentra la cápside formada principalmente por las proteínas de la matriz p17, cápside p24, y nucleocápside p7. Dentro de la cápside viral se localiza el material genético del virus, que se caracteriza por presentar un genoma de ARN de cadena simple formado por 2 hebras, el mismo que está compuesto por tres regiones genéticas: *gag*, que codifica proteínas estructurales del centro viral o core, *env* que codifica glicoproteínas de la envoltura y *pol* que contiene secuencias que codifican la enzima transcriptasa reversa, endonucleasa y proteasas virales necesarias para la replicación del VIH.

El ARN requiere ser convertido a ADN complementario (ADNc) para luego ser integrado al genoma del hospedero. Dicho mecanismo es llevado a cabo por

intermedio de una transcriptasa reversa del virus, la cual viene incorporada dentro de la cápside.¹²

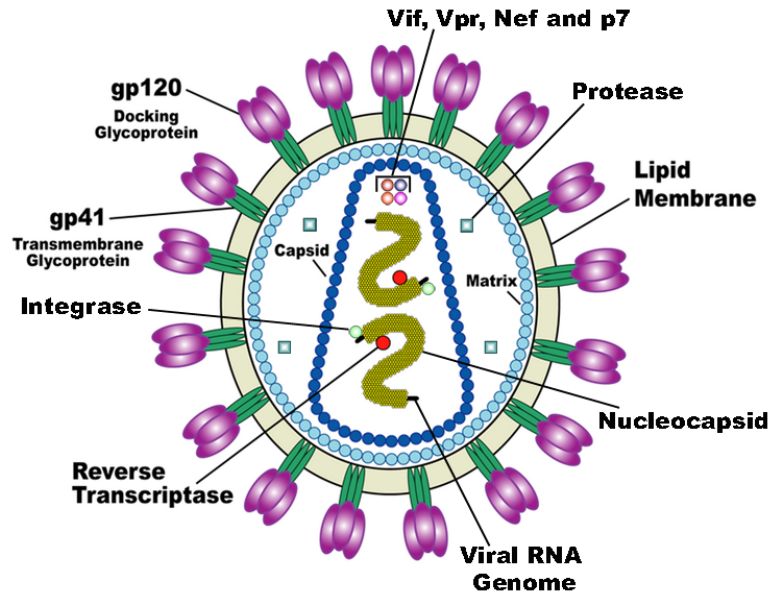


Figura 4. Estructura de virus de inmunodeficiencia adquirida
Tomado de : US National Institute of Health, Diagram of the HIV virus. 2005

Ciclo de Replicación

Ingreso del Virion:

El ciclo de replicación del VIH empieza con el primer contacto del virus y la célula hospedera, aquí se produce la unión de la proteína gp160 a la molécula CD4, lo cual produce un cambio conformacional que da lugar al desplegamiento de la glucoproteína gp120 que interacciona con el dominio VI del extremo N terminal del receptor CD4 de la célula hospedera. El receptor CD4 se localiza a nivel de macrófagos, linfocitos T, células dendríticas y de Langerhans, sin embargo existen otras moléculas de la célula denominadas correceptores que cumplen una función importante para la unión

específica del virus a la célula hospedera. Estas moléculas son principalmente receptores de quimiocinas, como el CXCR4, el cual determina el tropismo del VIH-1 a células T. De igual manera, existe otro correceptor de tipo b-quimioquina denominado CCR5 localizado principalmente a nivel de macrófagos.

Después de la unión específica de gp120 con los receptores y correceptores de la célula hospedera, la gp41 facilita la fusión de la membrana del virus con la célula. Este fenómeno ocurre por la inserción de la cabeza amino-terminal de esta glicoproteína en la membrana celular adyacente.

El mecanismo de inserción de gp41 permite la introducción de la partícula viral en la célula hospedera, fenómeno que trae como consecuencia la pérdida de la envoltura viral.

En subsecuentes eventos ocurre la migración de la gp120 en la membrana de la célula infectada, este fenómeno promueve la unión de gp120 de la célula infectada con el receptor CD4 de otra célula no infectada, generando la fusión de membranas entre varias células.¹²

Transcripción:

Después de la entrada del virus se inicia la replicación por acción de la enzima llamada transcriptasa inversa, esta procesa la formación de la primera cadena de ADN a partir del ARN viral; el ADN de doble cadena lineal se integra en los cromosomas celulares mediante las secuencias LTR a cargo de la integrasa viral.

Integración:

Para que el ADN viral se fusione a los cromosomas de la célula hospedera es necesario que el complejo preintegración, formado por ADN de doble hebra lineal, esté acompañado de varias proteínas virales y se introduzca en el núcleo. Una vez en el núcleo, los dos extremos del ADN viral se acercan a posiciones precisas del ADN celular de las que se han extraído dos nucleótidos para que se produzca la inserción en ellas, luego se rellenan los espacios producidos en los nucleótidos contiguos mediante la ligasa celular. A partir de la etapa de integración el VIH puede adoptar diversos comportamientos: latencia por meses y hasta años, replicación de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático de la célula infectada.

Morfogénesis y salida:

Las proteínas virales deben ser procesadas postraduccionalmente antes de ensamblarse en las que constituirán partículas virales maduras. Una vez sintetizado el ARN del genoma del nuevo virion se produce la salida del mismo por gemación, arrastrando parte de la membrana de la célula huésped, y su maduración se da por la acción de la proteasa que corta las poliproteínas precursoras para formar un virion infectivo. (Figura N.5)

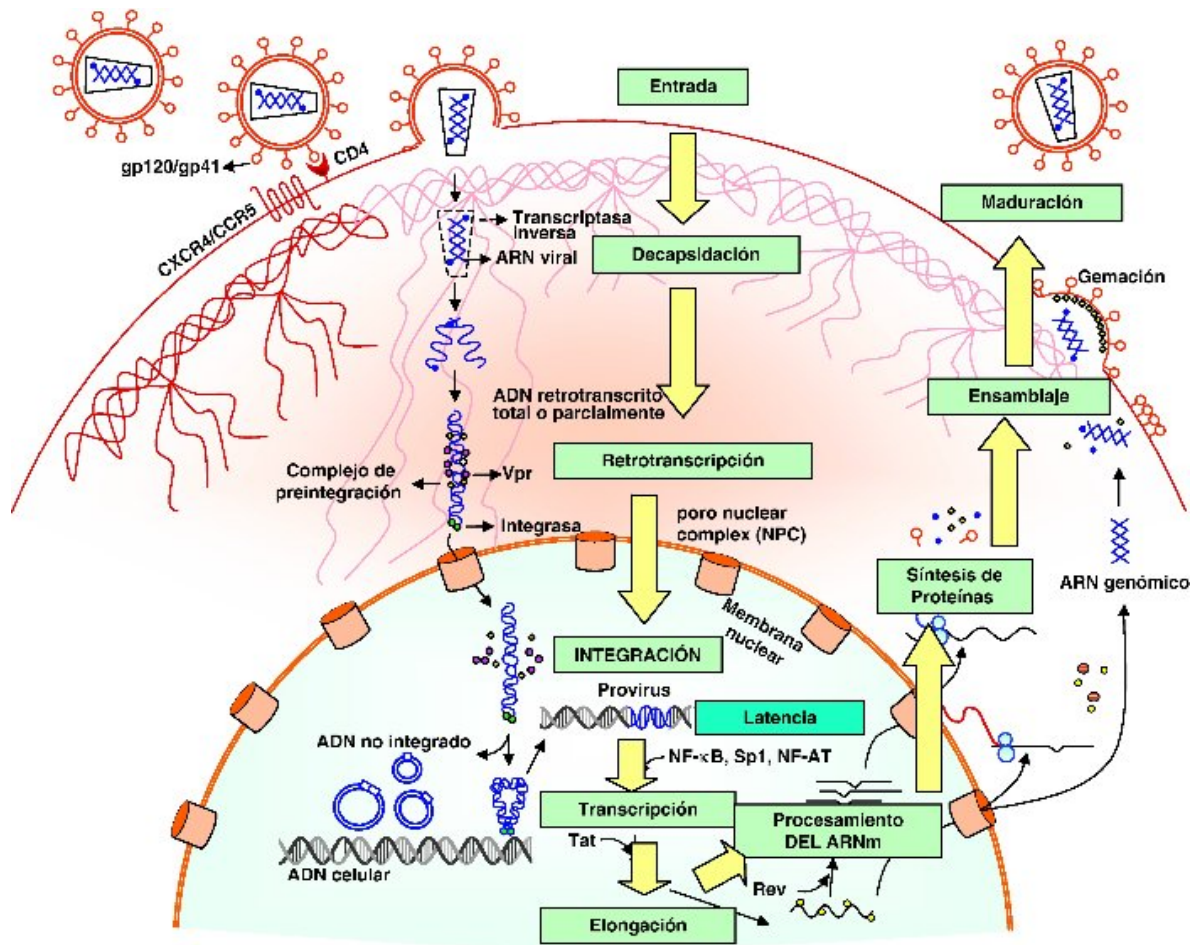


Figura 5. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana. José Alcamí, Mayte Coiras. **Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**, Unidad de Inmunopatología del Sida, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España , **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica** Vol. 29. Núm. 03. Marzo 2011, Elsevier 14

Historia Natural del VIH

Desde el momento en que el VIH penetra en el organismo empieza a proliferar de forma continua. Se podrían distinguir al menos tres fases evolutivas de la infección: una fase inicial, precoz o aguda; en la que el virus se disemina extensamente por los órganos linfoides, por lo que se encuentran niveles altos de viremia, acompañados de síntomas inespecíficos, pero generalmente se presenta una enfermedad leve similar a

la mononucleosis, que se caracteriza por la presencia de fiebre, faringoamigdalitis, malestar general y linfadenopatía cervical, que persisten durante una o dos semanas.

La siguiente etapa también llamada infección crónica asintomática se caracteriza por niveles de células CD4 estables aunque con tendencia a descender progresivamente; la viremia puede ser indetectable pero el virus continúa su replicación en el tejido linfático pese a la presencia de anticuerpos neutralizantes y linfocitos T citotóxicos; como ya se mencionó, los síntomas desaparecen por completo y las personas infectadas permanecen asintomáticas durante años (10 años en promedio). Posteriormente se presentan síntomas inespecíficos, como linfadenopatía, anorexia, fiebre y sudores nocturnos.

Y finalmente tenemos la infección avanzada o SIDA en la cual los recuentos de CD4 son inferiores a 200cel/ul, (Tabla N.1) con una replicación acelerada, destrucción linfática y desarrollo de infecciones oportunistas presentando clínicamente diarrea crónica, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, diferentes tipos de displasias (como el sarcoma de Kaposi o el linfoma de Burkitt), retinitis por citomegalovirus, otras micobacteriosis, síndrome de desgaste y encefalopatía por VIH. La severidad de las infecciones oportunistas generalmente se correlaciona con la disfunción del sistema inmune. (Tabla N.2) ¹⁵

Contaje de células CD4	A (Asintomático)	B (Sintomático)	C (Cuadros definitorios de SIDA)
> 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
200-499 cel/ mm ³	A2	B2	C2
<200cel/ mm ³	A3	B3	C3

Tabla 1. Clasificación clínica e inmunológica del VIH según el CDC

Tomado de: Center for Disease Control; HIV/AIDS Surveillance Report 2002.

Categorías clínicas de la infección por el VIH

Categoría	Características																
A	<p>Uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o adulto con infección por el VIH comprobada.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección asintomática por VIH, - Linfadenopatía generalizada persistente, - Infección aguda primaria por el VIH con enfermedad acompañante o antecedente de infección aguda por VIH. 																
B	<p>Aparición de cuadros sintomáticos que no están recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indiquen un defecto de la inmunidad celular, - Cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH: <table border="0"> <tr> <td>- Angiomatosis bacilar</td><td>- Herpes zoster en al menos 2 episodios distintos que afecten a más de 1 dermatoma.</td></tr> <tr> <td>- Candidiasis vulvovaginal persistente</td><td>- Síntomas consuntivos: fiebre 38,5°C, diarrea de más de 1 mes</td></tr> <tr> <td>- Displasia cervicouterina (moderada a intensa)/carcinoma in situ</td><td>- Leucoplasia vellosa bucal</td></tr> <tr> <td>- Neuropatía periférica</td><td>- EPI</td></tr> <tr> <td>- Candidiasis bucofaríngea</td><td></td></tr> <tr> <td>- PTI</td><td></td></tr> </table>	- Angiomatosis bacilar	- Herpes zoster en al menos 2 episodios distintos que afecten a más de 1 dermatoma.	- Candidiasis vulvovaginal persistente	- Síntomas consuntivos: fiebre 38,5°C, diarrea de más de 1 mes	- Displasia cervicouterina (moderada a intensa)/carcinoma in situ	- Leucoplasia vellosa bucal	- Neuropatía periférica	- EPI	- Candidiasis bucofaríngea		- PTI					
- Angiomatosis bacilar	- Herpes zoster en al menos 2 episodios distintos que afecten a más de 1 dermatoma.																
- Candidiasis vulvovaginal persistente	- Síntomas consuntivos: fiebre 38,5°C, diarrea de más de 1 mes																
- Displasia cervicouterina (moderada a intensa)/carcinoma in situ	- Leucoplasia vellosa bucal																
- Neuropatía periférica	- EPI																
- Candidiasis bucofaríngea																	
- PTI																	
C	<p>Enfermedades definitoria de SIDA</p> <table border="0"> <tr> <td>- Candidiasis de bronquios, tráquea y pulmones)</td><td>- Herpes simple: úlceras crónicas (de más de un mes de duración)</td></tr> <tr> <td>- Neumonías a repetición</td><td>- Candidiasis esofágica</td></tr> <tr> <td>- Cáncer cervicouterino invasor</td><td>- Sarcoma de Kaposi</td></tr> <tr> <td>- Enfermedad CMV</td><td>- Linfoma de Burkitt</td></tr> <tr> <td>- Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar</td><td>- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar</td></tr> <tr> <td>- Criptococosis extrapulmonar</td><td>- Micobacterium avium</td></tr> <tr> <td>- Encefalopatía relacionada VIH</td><td>- Síndrome de emanciación</td></tr> <tr> <td>- Criptosporidiosis intestinal crónica (más 1 mes evolución)</td><td>- Micobacterium tuberculosis</td></tr> </table>	- Candidiasis de bronquios, tráquea y pulmones)	- Herpes simple: úlceras crónicas (de más de un mes de duración)	- Neumonías a repetición	- Candidiasis esofágica	- Cáncer cervicouterino invasor	- Sarcoma de Kaposi	- Enfermedad CMV	- Linfoma de Burkitt	- Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar	- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar	- Criptococosis extrapulmonar	- Micobacterium avium	- Encefalopatía relacionada VIH	- Síndrome de emanciación	- Criptosporidiosis intestinal crónica (más 1 mes evolución)	- Micobacterium tuberculosis
- Candidiasis de bronquios, tráquea y pulmones)	- Herpes simple: úlceras crónicas (de más de un mes de duración)																
- Neumonías a repetición	- Candidiasis esofágica																
- Cáncer cervicouterino invasor	- Sarcoma de Kaposi																
- Enfermedad CMV	- Linfoma de Burkitt																
- Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar	- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar																
- Criptococosis extrapulmonar	- Micobacterium avium																
- Encefalopatía relacionada VIH	- Síndrome de emanciación																
- Criptosporidiosis intestinal crónica (más 1 mes evolución)	- Micobacterium tuberculosis																

Tabla 2. Categorías clínicas de la infección por VIH

Tomado de: Fauci A, Clifford L. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En Kasper, Hauser, Braunwald, Longo. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed; México McGraw-Hill; 2008

Terapia Antirretroviral

Se han logrado grandes progresos en el manejo de la infección por VIH desde 1987 cuando fue aprobado un primer fármaco como tratamiento de VIH: la Zidovudina (AZT), más aún desde la instauración de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)

en 1996, reflejando una reducción notable de las tasas de morbilidad y mortalidad, y por lo tanto una mejor calidad de vida de las personas con VIH. Estos avances han cambiando la percepción negativa que se tenía del VIH de ser una afección irremediabilmente mortal, convirtiéndola ahora en una enfermedad crónica tratable.¹⁶

En la actualidad existen más de 20 fármacos antirretrovirales para el tratamiento de VIH, los cuales actúan en diversas etapas de su ciclo de replicación, estos fármacos pertenecen a los siguientes grupos¹⁷:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN)
- Inhibidores de la proteasa (IP)
- Inhibidores de la fusión
- Antagonistas del correceptor CCR5
- Inhibidores de la integrasa

El TARGA se basa en combinaciones de al menos tres fármacos que producen retraso de la progresión clínica, reduce los costos y aumenta la supervivencia. Estudios recientes han establecido pautas eficaces con menor número de fármacos, pero dichos esquemas aun no están autorizados por las autoridades sanitarias como tratamiento de inicio. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARGA.

Uno de los objetivos del TARGA es la restauración inmunológica y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los CD4 que se producen en las primeras semanas de tratamiento según estudios de cinética celular, durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 CD4/ μ L.

En los pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4 cada 3-6 meses y ante un hallazgo que oriente a tomar una decisión terapéutica, debe repetirse el examen en 3-4 semanas.

Otro objetivo del TARGA es suprimir la replicación viral de forma rápida y lo mas permanente posible. La carga viral desciende rápidamente al inicio del tratamiento y el nadir, que se alcanza a las 4-8 semanas, se correlaciona directamente con la duración de la respuesta. Los pacientes con cargas virales muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles <50 copias/mL.

Si la infección es asintomática el inicio del TARGA se basa en el número de CD4, la carga viral o en determinadas comorbilidades o características del paciente; se recomienda iniciar tratamiento:

- Si el valor de linfocitos CD4 es <350 células/ μ L.
- Si los linfocitos CD4 están entre 350 y 500 células/ μ L, aunque se puede diferir en determinadas situaciones, como la presencia de una cifra estable de CD4, la carga viral baja o poca predisposición del paciente.
- Si el número de linfocitos CD4 es mayor de 500 células/ μ L se desconoce actualmente si es mejor iniciar el TARGA o diferirlo; sin embargo debe ser recomendado en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, carga viral >10⁵/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos, entre otras).

El TARGA debe siempre iniciarse en los pacientes sintomáticos B o C (Tabla N.2), en las embarazadas, en las parejas sero-discordantes con alto riesgo de transmisión, en la hepatitis B que requiera tratamiento y en la nefropatía relacionada con el VIH.

Los criterios de respuesta y fracaso virológicos son:

Respuesta virológica: Descenso de la carga viral >1 log a las 4 semanas de TARGA y carga viral <50 copias/mL a las 16-24 semanas.

Fracaso virológico: Cualquiera de las siguientes situaciones:

- a) carga viral detectable a las 24 semanas de TARGA o
- b) si tras alcanzar carga viral indetectable (<50 copias/mL) vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Es conveniente medir la carga viral a las 4 semanas del inicio de TARGA para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia. Posteriormente la determinación se hará cada 3-6 meses. Si la medida de la carga viral se efectúa tras un proceso viral intercurrente o vacunación puede haber brotes transitorios.¹⁸

El esquema terapéutico debe incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos y un tercer fármaco (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, inhibidor de la proteasa potenciado o inhibidor de la integrasa).

El esquema antirretroviral de primera elección para el VIH utilizado en Ecuador de acuerdo a estudios llevados a cabo por la OPS incluye a dos ITIN y ITINN así: zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV), siempre y cuando no haya factores dependientes del usuario como: anemia moderada o severa, enfermedades psiquiátricas, mujeres en edad reproductiva sin anticoncepción o embarazadas.¹⁹

En el año 2010 en Ecuador se contabilizó 8977 pacientes en TARGA, de los cuales 420 eran niños y el 40% eran mujeres. El número notificado de pacientes que iniciaron TARGA fue 1805 para el 2010, siendo el incremento neto de pacientes entre el 2009 y el 2010 de 3439. Entre los pacientes en tratamiento, el 78,2% estaban en 1.^a línea, el

21,7% en 2.^a línea y el 0,1% en 3.^a línea. Se desconoce el número de pacientes que pasó de 1.^a a 2.^a línea de tratamiento en 2010. ¹⁹

2.2 OSTEOPOROSIS

Definición

Hasta hace algunos años se la catalogaba como un proceso normal parte del envejecimiento, sin embargo hoy en día es considerada un proceso patológico esquelético sistémico. Es una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja, deterioro del tejido óseo e interrupción de la micro arquitectura del hueso, resistencia ósea disminuida y un aumento en el riesgo de fractura. Según la clasificación diagnóstica de la OMS, la osteoporosis es definida por DMO en la columna lumbar o cadera que es menor o igual a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la DMO media de un joven-adulto como población de referencia. ^{76,78,79}

En 1994 la OMS decidió establecer criterios diagnósticos para los diferentes grados de afectación mineral ósea. (Tabla N.-3)

CRITERIOS SEGÚN OMS	
Categoría	Definición
Normal	DMO entre +1 y -1 DE del promedio de población adulta joven.
Osteopenia	DMO entre -1 y -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
Osteoporosis	DMO bajo -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
Osteoporosis Grave	DMO bajo -2,5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico

Tabla 3. Criterios de Osteopenia y Osteoporosis

Fuente: OMS

Epidemiología

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a la población a nivel mundial, de ambos sexos y de todas las razas, y su prevalencia aumenta a medida que la población envejece, presentándose en la actualidad en más de 200 millones de personas. Es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas y se calcula que del 30 al 50% de ellas la padecerán.⁷⁷

Es la causa más común de fracturas y el riesgo de sufrir una fractura a lo largo de la vida a partir de los 50 años es de 40% para las mujeres y de un 13% para los hombres. Aproximadamente una de cada dos mujeres caucásicas experimentará una fractura relacionada con la osteoporosis en algún momento de su vida, como lo harán, aproximadamente uno de cada cinco hombres.^{76,79}

Los sitios más comunes donde se presentan estas fracturas son la cadera, la muñeca y la columna vertebral; luego de sufrir una fractura de cadera la mortalidad intrahospitalaria está en un rango de 5-10%, existiendo mayor mortalidad en los hombres vs mujeres.²

Factores Asociados a Osteoporosis

La masa ósea de un individuo depende de la densidad ósea máxima o masa “pico” que se alcanza alrededor de los 20 y 30 años de edad y de la magnitud de la pérdida subsecuente.

Factores de Riesgo Asociados a Densidad Ósea Disminuida

MAYORES
Edad avanzada (>65 años)
Bajo peso y estatura (fenotipo pequeño) o índice de masa corporal [peso(Kg) / talla (m ²)] < 19
Antecedente de fractura de cadera en familiar de 1er grado
Antecedente personal de fractura por fragilidad (no provocada por trauma severo) después de los 45 años de edad
Tabaquismo activo
Administración de corticoesteroides a dosis > 7.5 mg/día (de prednisona o su equivalente) por más de tres meses
MENORES
Sexo femenino
Deficiencia estrogénica
Raza blanca caucásica o asiática
Alto remodelamiento óseo (evidencia por laboratorio de formación y/o resorción ósea aumentadas).
Alcoholismo

Tabla 4. Factores de Riesgo de Osteoporosis

El riesgo de presentar fracturas debidas a osteoporosis por aumento de la fragilidad ósea depende de varios factores:

Factores esqueléticos: a) Densidad ósea (70 a 80% de la resistencia del hueso), b) Su calidad (arquitectura, remodelamiento, daño por microfracturas, plasticidad) y c) Geometría (longitud del eje femoral y su ángulo con relación a la diáfisis)

Factores extraesqueléticos: a) Propensión a presentar caídas, b) Grosor de tejidos blandos y c) Mecanismos de defensa al trauma. ⁷⁹

Fisiopatología

Un individuo puede desarrollar osteoporosis si no alcanza una masa ósea adecuada en la niñez y adolescencia o si presenta una pérdida significativa de la densidad ósea relacionada con la edad, menopausia o provocada por exposición a factores de riesgo. Después de alcanzada la masa ósea pico, el promedio anual de pérdida es de 1 a 2% en mujeres posmenopáusicas y de 0.2 a 0.5% en el hombre. ⁷⁹

La mayoría de los pacientes osteoporóticos no padecen otras enfermedades responsables de su trastorno y su pérdida ósea se encuentra ligada a dos factores: la menopausia y el envejecimiento. La deficiencia de estrógenos se considera el mecanismo central de la osteoporosis posmenopáusica. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos ligados a la pérdida ósea propia del envejecimiento. En relación con la osteoporosis del varón, el hipogonadismo se considera un importante factor de riesgo para osteoporosis, si bien no el único. ⁸³

Una adecuada DMO se mantiene gracias a un equilibrio de la remodelación ósea hasta aproximadamente los 40 años de edad, luego de lo cual se altera el balance entre la formación y la resorción ósea lo que puede llevar al hueso a sufrir osteoporosis si el mismo no ha alcanzado una densidad ósea óptima.

Remodelación ósea es el término con que nos referimos al fenómeno de renovación al que está sometido el hueso. Se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto. En cada una de ellas

el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado. El conjunto de células (osteoclastos, osteoblastos y otras células accesorias) que desarrollan este proceso en cada una de las localizaciones constituye lo que llamamos “unidades de remodelación ósea”.^{82,83}

Remodelación Ósea

Las principales funciones del fenómeno de remodelación ósea son sustituir el tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo, adaptarlo a las necesidades mecánicas de cada momento y contribuir a las necesidades de la homeostasis mineral. Se ha señalado también la posible intervención del fenómeno de remodelación ósea en la regulación del equilibrio ácido-base, a través del comportamiento del hueso como una fuente de bicarbonato.

Por otra parte, durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citocinas que pueden estar disponibles para el normal funcionamiento de la médula ósea.^{82,83}

Los precursores de los osteoclastos son de estirpe hematopoyética, mientras que los de los osteoblastos pertenecen al mesénquima (estroma) de la médula.⁸³

La resorción se desarrolla durante unas tres semanas, y la formación durante tres o cuatro meses. Las unidades de remodelación renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular. Se calcula que en un momento determinado están activos entre 1,5 y 2 millones de unidades, no sólo en distintos lugares, sino en diferentes momentos funcionales. En el caso del hueso cortical, la actuación celular tiene lugar en el mismo; en el hueso trabecular tiene lugar en la superficie que se encuentra en contacto con la médula ósea.⁸⁴

La actuación de las unidades de remodelación comienza con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, que proliferan, se diferencian y se fusionan, para formar las grandes células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. Para que los osteoclastos desarrollen su efecto, las células que recubren el hueso (conocidas como “osteoblastos de revestimiento” o de reposo), deben retraerse y dejar huecos entre ellas. Tras establecer contacto con la matriz ósea, las células osteoclásticas emiten vellosidades que adoptan una conformación “rugosa o fruncida”. Las vellosidades secretan 2 tipos de sustancias: enzimas proteolíticas (fundamentalmente catepsinas, de las que la más representativa es la catepsina K), liberadas de los lisosomas y ácidos, como el ácido cítrico y láctico, liberados por las mitocondrias. Las enzimas digieren o disuelven la matriz orgánica del hueso y los ácidos disuelven las sales óseas.⁸⁴

Una vez finalizado el fenómeno de resorción, la superficie ósea queda libre de células, excepto por la presencia de unos pocos fagocitos mononucleares que además de limpiar la cavidad, tienen la función de formar la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo.

Los osteoblastos formadores de hueso proliferan, se diferencian, y finalmente depositan hueso nuevo, que queda organizado en forma de láminas. El hueso recién depositado inicialmente no está mineralizado (hueso osteoide), pero aproximadamente una semana después de formada la matriz ósea, se expresa en ella hidroxapatita, dando lugar al proceso de mineralización. Las láminas se van mineralizando de la profundidad a la superficie, en el mismo orden que fueron depositadas. La mineralización alcanza el 60% de su máximo a las pocas semanas, y después continúa

lentamente, durante otros 2-3 años, dando lugar a la denominada mineralización secundaria.

Se considera que aproximadamente la mitad de los osteoblastos formadores de hueso mueren por apoptosis. La otra mitad, o bien se transforma en osteoblastos de superficie, recubriendo el hueso recién formado (“osteoblastos de revestimiento” o de reposo), o bien, a medida que forman hueso, quedan enterrados en él, transformándose en osteocitos. Éstos se mantienen en contacto entre sí y con las células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas. Esta red parece guardar relación con la capacidad de los osteocitos para enviar a la superficie del hueso señales producidas cuando detectan cambios en las características mecánicas del tejido circundante las mismas que pueden activar la remodelación ósea.^{83,84}

Regulación de la Remodelación Ósea

Todos los procesos anteriores deben estar regulados. La activación de los osteoclastos y el acoplamiento de los osteoblastos a los osteoclastos son los puntos clave. La activación marca la velocidad del recambio; los dos tanto la activación como el acoplamiento, están integrados por toda una serie de fenómenos parciales como el reclutamiento del tipo de célula de que se trate, su proliferación, su diferenciación y su activación. En condiciones normales, el ciclo vital de las células de remodelación finaliza por apoptosis, la cual también está sometida a regulación.

La remodelación ósea así como tiene objetivos locales (renovación del hueso deteriorado, adaptación a las necesidades mecánicas) también tiene objetivos generales (metabólicos); por lo tanto, en su regulación intervienen mecanismos tanto

locales como generales dentro de los cuales tenemos: citocinas, factores de crecimiento y hormonas. Estos factores no actúan de forma independiente, sino conectados entre sí y se considera que el efecto de todos ellos confluye en una “vía final común”.

Los factores mecánicos deben guardar relación con la existencia de un sistema capaz de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada, el osteocito es el principal candidato a actuar como sensor del sistema que en respuesta a los estímulos, enviaría órdenes a los osteoblastos de revestimiento, que se retraerían para dejar libre la superficie ósea y atraerían a los precursores de los osteoclastos.⁸²

Los factores implicados en la regulación de la remodelación mejor conocidos son los humorales (generales u hormonas, y locales o citocinas y factores de crecimiento). Dentro de las hormonas suelen distinguirse las denominadas “hormonas calciotropas” (parathormona, calcitriol y calcitonina) y otras que podemos calificar desde el punto de vista del metabolismo mineral de “inespecíficas”, entre las que se encuentran las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la leptina.⁸³

Mecanismos Generales

La **PTH** tiene 2 efectos sobre el hueso, ambos destinados a favorecer la resorción de calcio y fosfato; uno es la activación de las células óseas ya existentes (sobre todo de los osteocitos) para provocar la resorción de calcio y fosfato, y el segundo es la proliferación de los osteoclastos seguido de un incremento en su actividad por medio de la acción de la PTH sobre los osteoblastos, los mismos que envían una señal secundaria (LRANK) que activa los receptores en las células preosteoclásticas y los

transforma en osteoclastos maduros y también estimula la formación de nuevos osteoclastos.

El accionar de la PTH no se limita al hueso, también se encarga de favorecer la resorción tubular renal de calcio, que tiene lugar sobre todo en túbulos distales y en túbulos colectores; además facilita mucho la absorción de calcio en el intestino a través del fomento de la formación de 1,25 dihidroxicolecalciferol a partir de la vitamina D en los riñones.

El **calcitriol** ejerce un potente efecto facilitador de la absorción de calcio en el tubo digestivo, lo hace aumentando la formación de calbindina que es una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales; la velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora.

La vitamina D también incrementa la reabsorción de calcio por parte de las células epiteliales de los túbulos renales, lo que hace que disminuya su excreción por la orina. También tiene efectos importantes tanto sobre el depósito, como sobre la resorción del hueso; en cantidades extremas la vitamina D causa resorción ósea, y en su ausencia el efecto de la PTH de provocar resorción ósea disminuye mucho o incluso desaparece.

La **calcitonina** tiende a reducir las concentraciones plasmáticas de calcio y en general sus efectos se oponen a los de la PTH, pero desde el punto de vista cuantitativo, su efecto es mucho menor. Su acción se produce por dos procesos básicos, el primero es la reducción de la actividad osteoclástica y el segundo por medio de la reducción de formación de nuevos osteoclastos. También posee una actividad pequeña en túbulos renales y en intestino que es muy débil como para contrarrestar a la PTH.

Los **estrógenos** juegan un papel importante en el mantenimiento de la masa ósea en las mujeres, en parte disminuyendo el remodelado óseo y manteniendo un balance adecuado entre la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos. El estrógeno reduce la vida media de los osteoclastos y alarga la de los osteoblastos; cuando el estrógeno está deficiente hay un aumento de la activación de nuevas unidades de remodelación ósea.

En las mujeres con deficiencia estrogénica, los osteoclastos excavan cavidades de resorción más profundas, y los osteoblastos son incapaces de llenar por completo. Esto conduce a un balance negativo de la remodelación en la que hay una pequeña cantidad de hueso perdido en cada ubicación donde el hueso ha sido objeto de remodelación. La combinación del aumento de las unidades de remodelación ósea y un balance de la remodelación negativa es la base para la rápida disminución de la masa ósea en la menopausia.⁴²

Numerosos estudios clínicos han demostrado relación directa entre la masa grasa y la masa ósea, recientemente se ha propuesto que **la leptina**, tendría un efecto beneficioso sobre el tejido óseo aunque su efecto suele ser contradictorio. Sobre el sistema nervioso central determina un efecto inhibitor sobre el desarrollo de la masa ósea, sin embargo cuando actúa directamente sobre las células periféricas da lugar al efecto contrario. En ratones, la leptina administrada intraperitonealmente estimula la diferenciación de osteoblastos y el crecimiento óseo, pero tiene un efecto inhibitorio en la formación ósea si se administra a nivel de sistema nervioso central. Aunque se reconoce que los efectos de la leptina son mediados parcialmente vía hipotálamo, esta

hormona operaría también directamente sobre tejidos periféricos, porque el receptor de leptina se encuentra distribuido ampliamente, incluyendo a las células madre estromales.⁹³

Estudios *in vitro* indican que en respuesta a la leptina, las células de estroma de la médula ósea aumentan la proliferación y la diferenciación hacia el linaje osteoblástico, pero la diferenciación hacia adipocitos se inhibe.⁹³

Se presume que su actuación en el sistema nervioso central debe interpretarse como un mecanismo de seguridad para evitar una pérdida de masa ósea excesiva en situaciones de desnutrición grave (al disminuir el tejido adiposo, desciende la leptina, y desaparece el efecto inhibitor que desarrolla sobre el sistema nervioso, previniendo la pérdida de masa ósea que de otra forma ocurriría).⁸³

Mecanismos Locales

Los factores locales reguladores de la remodelación ósea son muy numerosos y constituyen un entramado funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros. En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado citocinas y factores estimuladores de colonias. La lista incluye distintas interleucinas (IL-1, IL-6), el TNF, el factor estimulador de las colonias de monocito-macrófagos (GM-CSF), el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF), así como la PGE2 y los leucotrienos. El interferón gamma (INF γ) inhibe la osteoclastogénesis.

Entre los factores estimuladores de los osteoblastos cuentan el TGF β , las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento

similares a la insulina (IGF I y II). Los factores que estimulan a los osteoblastos pueden inhibir a los osteoclastos; por ejemplo, el TGF β parece inducir en los osteoclastos un fenómeno apoptótico, responsable de su desaparición en el foco de resorción, para dar paso a la fase formativa. Por otra parte, el TGF β inhibe la apoptosis osteoblástica.

En la regulación del fenómeno de remodelación es de gran importancia el sistema RANK-RANKL-OPG. El RANK (Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B [NF κ B]) es un receptor de la familia TNFR presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o ligando del RANK, de la familia del TNF) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto/estroma medular. Como consecuencia de dicha unión, aumenta la proliferación y actividad de los osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor osteoblástico, miembro también de la familia TNFR, carente de dominio transmembrana, que, por ello, es secretado al exterior; su ligando es el propio RANKL, de manera que puede decirse que se interpone entre él y el RANK, con lo que, por tanto, impide su puesta en contacto (se comporta como un receptor “señuelo” o “trampa”). Es decir, el osteoblasto produce tanto el activador de los osteoclastos como una sustancia que neutraliza dicho activador. 7 En definitiva, lo que determina la cantidad de hueso a resorber es la relación RANKL/OPG. El sistema RANK-RANKL-OPG se considera en gran medida la “vía final común” de numerosos factores resorptivos.

La PTH, el 1,25(OH) $_2$ D, las hormonas tiroideas, la IL-1, el TNF α , la IL-6, la PGE $_2$, la IL-11, aumentan la relación RANKL/OPG; los estrógenos desarrollan el efecto contrario.

Alteraciones del Remodelamiento Óseo

Como resultado del Remodelamiento óseo tendremos un balance óseo el mismo que expresa la diferencia entre la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos y la formada por los osteoblastos en cada unidad de remodelación. Cuando en las unidades de remodelación se forma menos hueso del que se destruye (balance negativo), la masa ósea disminuye. En condiciones normales, la masa ósea se mantiene hasta los 35-40 años, momento a partir del cual se instaura un balance negativo, estimado en un 3% por unidad de remodelación. Tal negatividad puede deberse a la pérdida de la capacidad de replicación celular que acompaña al envejecimiento en relación con el acortamiento telomérico, aunque esto no puede asegurarse. También podría influir en ello el descenso del IGF I que tiene lugar con la edad. Por otra parte, parece haberse comprobado que la OPG producida en la médula ósea disminuye con la edad, lo que facilitaría el predominio de la actividad osteoclástica.⁸¹ El aumento del recambio óseo puede producirse a expensas de un incremento en el número de unidades de remodelación o en su actividad, aunque desempeña un mayor papel lo primero. Cuando las unidades de remodelación están en situación de balance negativo, un aumento en su número determina una intensificación de las pérdidas óseas. Esto es lo que ocurre con la menopausia y el envejecimiento.⁸¹ Este balance negativo es el factor determinante de la pérdida de masa ósea que se produce con la edad, y que facilita el desarrollo de osteoporosis.^{83,84} Y lo que esto ocasiona es el deterioro de la microarquitectura ósea.⁸³

A continuación se describen diversas alteraciones que se dan lugar por la excesiva disminución del recambio.

1. Mineralización. Si disminuye el recambio óseo, el hueso dispone de más tiempo para desarrollar la mineralización secundaria, de manera que se “hipermineraliza”. Ello debería aumentar la fragilidad del hueso.

2. Microdaño. Los microfisuras son corregidas (eliminadas) por renovación ósea. Por ello, en situaciones de bajo recambio se acumulan, con el riesgo de fractura que ello puede comportar.

3. Fibras de colágeno. La concentración relativa de los puentes que prestan resistencia al colágeno está influida por el recambio, ya que con él varía su grado de hidroxilación. Una disminución del recambio conduce a hiperhidroxilación, lo que debería debilitar el hueso.

4. Osteocitos. La vitalidad del hueso depende de unos osteocitos normofuncionantes. Cuando los osteocitos mueren, el tejido debe ser renovado. Si no lo es, porque el recambio está enlentecido, la vitalidad del hueso se resiente, y ello debe traducirse en una disminución de la resistencia.

5. Cristalinidad. Con la disminución del recambio se producen otros dos fenómenos que debilitan el hueso: por una parte, aumenta el tamaño de los cristales, por otra, el rango de tamaños de los mismos se estrecha.

En definitiva, la disminución del recambio conduce a modificaciones que hacen el hueso más frágil. Pero no se conoce la auténtica trascendencia de la disminución de la remodelación en la práctica clínica habitual.⁸⁴

Diagnóstico

La osteoporosis es una enfermedad silente, progresiva, prevenible y tratable, por lo que realizar un adecuado diagnóstico y de manera precoz es fundamental para evitar la mayor complicación de esta que son las fracturas por fragilidad.⁷⁹

Para su diagnóstico contamos con algunas herramientas empezando desde una historia clínica adecuadamente realizada la cual incluya información sobre factores de riesgo, factores asociados a caídas, antecedentes familiares, antecedentes personales, hábitos, buscar causas secundarias de osteoporosis y un examen físico completo; basándonos en la historia clínica y factores de riesgo solo es posible llegar a la sospecha diagnóstica en un 30% por lo que junto con la historia clínica debe contarse con un estudio de DMO que determinara el diagnóstico de Osteoporosis, el estudio considerado “Gold Standard” para este diagnóstico es la Absorcimetría Dual de Rayos X (DEXA).^{78,79}

Absorcimetría Dual de Rayos X

Esta constituye la técnica diagnóstica de oro para evaluar la DMO y tiene tres principales aplicaciones: a) Diagnóstico, b) Pronóstico y c) Seguimiento. Las regiones las cuales son de mayor utilidad y deben tomarse como referente para esta medición son la columna lumbar y el tercio proximal del fémur ya que estas tienen una correlación muy fuerte con el riesgo de fracturas; el mejor predictor de riesgo de fractura en la cadera es la DMO en fémur proximal, pero también puede ser indicativa de alto riesgo de fractura en antebrazo o vértebras; una DMO baja en columna lumbar también es indicativa de mayor riesgo de fractura de cadera.^{77,79,81}

La OMS en 1944 selecciono el valor T para el diagnóstico de Osteoporosis en medidas de Desviaciones Estándar, la misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de masa ósea medio más alto obtenido a lo largo de la vida, denominado “pico de masa ósea”. ^{77,81}

Indicaciones de DEXA:

1. Mujeres de 65 años o mayores.
2. Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo.
3. Hombres de 70 años o mayores.
4. Adultos con fracturas por fragilidad.
5. Adultos con enfermedades asociadas con baja masa o pérdida óseas.
6. Adultos que tomen fármacos asociados con baja masa o pérdida óseas.
7. Cualquier persona en quien se esté considerando establecer un tratamiento farmacológico para la osteoporosis.
8. Cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis, para monitorizar su efecto.

Se cuenta también con otros métodos que indirectamente nos podrían ayudar al diagnóstico de Osteoporosis como son: la Ultrasonografía, marcadores de remodelado óseo y radiografía convencional que son usados en situaciones excepcionales sobre todo cuando se trata de Osteoporosis secundaria. ^{77,81}

Tratamiento

El objetivo prioritario en el tratamiento de la osteoporosis es evitar, o reducir, la aparición de fracturas osteoporóticas, ya sea por primera vez o por refracturas. Dentro de las medidas generales de todo tratamiento de osteoporosis en primer lugar se debe

prevenir las caídas, que constituyen uno de los factores directamente relacionados con la producción de fracturas.

El ejercicio físico realizado con recurrencia, por una parte, produce un incremento en la DMO y por otra, potencia la musculatura por eso es aconsejable que los pacientes con osteoporosis realicen ejercicio físico el mismo que de preferencia será de carga y aeróbico, siendo el ideal por su sencillez el de caminar, al menos durante una hora diariamente y en llano.

Cuando sea posible, los pacientes deberían realizar ejercicios de extensión y evitar los de flexión, especialmente si éstos se realizan con cargas, porque aumentan el riesgo de producción de fracturas vertebrales.

Evitar todo tipo de hábitos perniciosos como el tabaco, moderar el alcohol y seguir una dieta equilibrada.

Tratamiento farmacológico

Se dispone de una amplia variedad de fármacos para el tratamiento, cuya indicación debe realizarse teniendo en cuenta las peculiaridades del paciente. Los bifosfonatos, el raloxifeno y el ranelato de estroncio son fármacos de primera línea, mientras que la calcitonina y la parathormona deben reservarse como segunda elección. El tratamiento hormonal sustitutivo no es de primera elección si se administra exclusivamente para el tratamiento de la osteoporosis.

Fármacos anabolizantes

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio actúa incrementando la formación e inhibiendo la resorción ósea. Se emplea a dosis de 2 g/día en administración única nocturna. Varios estudios han demostrado que produce una reducción de riesgo de nuevas fracturas tanto vertebrales como de cadera.

Parathormona

Esta actúa directamente sobre los receptores que poseen los osteoblastos. A dosis de 20 ó 40 µg/día administrado por vía subcutánea durante 18 meses produce un incremento de la DMO y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales. Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes que ya han sufrido la fractura, debido por una parte a la necesidad de inyección diaria, y por otra, a su elevado costo.

Fármacos antirresortivos

Bifosfonatos

Los bifosfonatos tienen una absorción débil por vía oral. Tomados por la mañana, después de ayunar toda la noche, su biodisponibilidad es inferior al 1%. Su mecanismo de acción es complejo, pero predomina sobre todo la inhibición de la actividad osteoclástica. Por lo tanto son potentes antirresortivos.

El primer bifosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis fue etidronato, que es un bifosfonato no aminado que se administra en ciclos quincenales cada tres meses.

El alendronato es un aminobifosfonato que tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fracturas vertebral, no vertebral y de cadera. La administración de una dosis única semanal tiene una eficacia análoga sobre la DMO.

El risedronato es un aminobifosfonato que también tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Asimismo, disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur; también debe administrarse en ayunas. La eficacia terapéutica de ambos fármacos es similar.

El ibandronato, además de reducir la aparición de fracturas vertebrales, tiene la posibilidad de su administración mensual, lo cual podría aumentar la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

De clodronato, pamidronato, neridronato y zoledronato, no se dispone de datos sobre reducción de fracturas.

Estrógenos

La deficiencia estrogénica es un importante factor de riesgo para la osteoporosis, y por eso expertos han recomendado la utilización de tratamiento hormonal sustitutivo (THS), con estrógenos solos o asociados a progestágenos, como un tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida de hueso en la mujer posmenopáusica.

Sin embargo algunos resultados de estudios han cuestionado la seguridad del THS, y esto ha cambiado radicalmente su perfil de prescripción por eso, en la actualidad, no es aconsejable prolongar el mencionado tratamiento hasta más de tres años después de la menopausia, siendo su indicación fundamental el control del síndrome climatérico, y no el tratamiento de la osteoporosis.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Son fármacos que actúan de forma contraria sobre los distintos receptores estrogénicos: en los localizados en útero y mama el efecto es antagonista de los estrógenos (protegiendo, pues, del cáncer de mama y endometrio); mientras que en los receptores del hueso tienen un efecto agonista (y, por tanto, antirresortivo), así como en el perfil lipídico, siendo también protector cardiovascular. Actualmente se dispone únicamente de *raloxifeno*, aunque muchos otros se encuentran en fase de estudio. *Raloxifeno* tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebrales, aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas de cadera.

Calcitonina

Es una hormona polipeptídica que actúa inhibiendo, de manera reversible, la actividad del osteoclasto. Se aconseja su administración intranasal a dosis de 200 UI/día. Se ha comprobado la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de fracturas periféricas. La calcitonina de salmón tiene un efecto analgésico que puede ser aprovechado para tratar el dolor agudo en las fracturas vertebrales. En pacientes con imposibilidad de recibir otros tratamientos antirresortivos y en ancianos que reciben polifarmacia sería el tratamiento de elección.

Tratamiento en Fracturas

En la fase aguda de una fractura el paciente requiere reposo durante varios días (dependiendo del tipo de fractura) y el uso de analgésicos como el paracetamol a dosis de 600-1.000 mg cada 8 horas durante unos pocos días, asociado a un relajante

muscular cuando exista una contractura muscular asociada (como las vertebrales). No es necesario el empleo de AINES, ya que suelen ser peor tolerados por sus efectos sobre el tracto gastrointestinal.

Los analgésicos narcóticos o derivados de los opiáceos deben emplearse con precaución, dado el riesgo de producir sueño, mareos y caídas. Los esteroides están contraindicados en el tratamiento de la osteoporosis. También en la fase aguda está indicado realizar rehabilitación, esta puede ser con calor, fisioterapia, hidroterapia, estimulación eléctrica, corsés, etc.

Duración del tratamiento farmacológico

Todos estos tratamientos deberían ser continuos en el tiempo, durante varios años, con la única excepción de la parathormona.

Suplementos

A menos que exista una toma de calcio y una exposición solar adecuadas, es aconsejable administrar a todos los pacientes entre 600 y 1.200 mg diarios de calcio y entre 400 y 800 UI de vitamina D, cantidades que permitirán alcanzar los mínimos recomendados

2.3 OSTEOPOROSIS Y VIH

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana sufre un cambio radical transformándose de una enfermedad con una supervivencia totalmente limitada a una enfermedad crónica con una muy aceptable calidad de vida, sin embargo, al aumentar

la edad y el número de pacientes que sobreviven, se empieza a observar una serie de complicaciones que previamente no se tomaban en cuenta, entre las que se encuentra la osteoporosis.

Las causas que determinan la aparición de este trastorno son múltiples, algunas guardan relación con la propia infección por el VIH y otras con el tratamiento que reciben los pacientes.

En estudios realizados antes de la introducción del TARGA, no se observaron alteraciones importantes del metabolismo mineral en los pacientes con infección por el VIH por las razones expuestas anteriormente, sin embargo, se han llevado a cabo numerosos estudios que demuestran que los pacientes con infección por el VIH presentan una menor masa ósea que las personas no infectadas y la prevalencia de osteopenia y osteoporosis también es mayor, llegándose a presentar en algunos estudios hasta cuatro veces más que en la población normal.^{20,22}

Los niños con infección por el VIH son otro grupo de pacientes que potencialmente tienen un alto riesgo de desarrollar osteoporosis; la masa ósea que posee una persona en un momento concreto de su vida depende de la que llegó a tener al alcanzar su desarrollo y de las pérdidas experimentadas posteriormente. Durante la infancia y la adolescencia es cuando se desarrolla la masa ósea, por lo que la posible repercusión de la infección por el VIH sobre el esqueleto a esas edades podría ser aún mayor que en los adultos.

En los escasos estudios realizados se ha comprobado que la DMO está claramente reducida en los niños con infección por el VIH, se han encontrado con frecuencia valores medios de la Z por debajo de -1 .²¹

La importancia clínica de la osteoporosis consiste en la predisposición al desarrollo de fracturas, las mismas que son por definición patológicas, es decir, inapropiadas para el traumatismo que las provoca.

La fragilidad ósea es un factor fundamental en el desarrollo de fracturas y a su vez, guarda relación con la cantidad y la calidad del hueso; cuanto menor sea la masa ósea, más frágil será el hueso (por cada desviación estándar que descienda la masa ósea, el riesgo de padecer una fractura osteoporótica se multiplica por 2).

A pesar de que se han documentado pocos casos de fracturas osteoporóticas en pacientes seropositivos,²³ parece que la prevalencia e incidencia de fracturas en esta población en verdad es mayor.²⁴ No obstante, hay que tener presente que se dispone de pocos estudios lo suficientemente amplios y con un adecuado seguimiento que permitan afirmar de forma definitiva esta teoría.

Durante el período de crecimiento, el esqueleto sufre una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y de la longitud de los huesos. Además, una vez finalizado el desarrollo, el esqueleto continua renovando su matriz ósea, aunque sin cambiar apreciablemente de forma ni de tamaño. A partir de los 40 años de edad hay un pequeño balance negativo en cada unidad (la destrucción supera a la formación), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea que se produce con la edad (0,5-1% anual). Esta pérdida se ve intensificada en 2 situaciones. La primera, cuando se acentúa el equilibrio negativo como en el caso del uso de corticoides.

La segunda, cuando aumenta el número de URO (ya que la puesta en marcha de cada una de ellas produce la pérdida de hueso que determina el equilibrio negativo), lo que se suele describir como aumento del recambio o *turnover* óseo. Ambas circunstancias

parecen darse en los pacientes con infección por el VIH, lo que favorecería la pérdida de hueso en estos pacientes. ²⁸

Existen deferentes formas de valorar el recambio óseo , estas pueden ser tanto directas como indirectas; el recambio óseo puede medirse de forma directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea. Se trata de un proceso cruento y molesto, por lo que se ha utilizado en muy pocas ocasiones en los pacientes con infección por el VIH. ^{27,29} También se puede valorar el recambio óseo de forma indirecta, mediante la determinación de una serie de sustancias en la sangre o en la orina conocidas como marcadores bioquímicos de la remodelación, cuya concentración o actividad reflejan la formación o resorción óseas (Tabla N.3). Existen numerosos trabajos que han valorado el comportamiento de los marcadores de la remodelación en los pacientes con infección por el VIH, en ellos se observa que, en general, los marcadores de formación se encuentran disminuidos, mientras que los de resorción están aumentados. ²⁶

Las causas que determinan la aparición de estos defectos pueden ser numerosas y guardan relación con la propia enfermedad o con el tratamiento que reciben estos pacientes.

Marcadores Bioquímicos de Remodelación Ósea	
Formación	Resorción
Fosfatasa alcalina ósea	Piridinolina y Desoxipiridinolina
Osteocalcina	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I con puentes de piridinolina

Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I	Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I con puentes de piridinolina
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I	Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno tipo I

Tabla 5. Marcadores bioquímicos de Remodelación Ósea

Patogenia

Aun no se conoce si el VIH es capaz de actuar directamente sobre las células óseas, sin embargo, el VIH puede influir indirectamente sobre el proceso de la remodelación mediante diversos mecanismos aun en estudio.

El aumento de resorción ósea que presentan los pacientes con infección por el VIH puede ser producido por una activación linfocitaria crónica (específicamente del linfocito T) que produce un aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 1, la IL-6 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que aumentan la actividad osteoclástica. (Tabla N.- 4)

Los pacientes con enfermedad avanzada presentan valores más elevados de TNF- α , y se ha comprobado que los marcadores de resorción se correlacionan con los valores del mismo.²⁵

FACTORES ESTIMULANTES DE LA RESORCIÓN ÓSEA	FACTORES ESTIMULANTES DE LA FORMACIÓN ÓSEA
<ul style="list-style-type: none"> - Prostaglandinas (PGE2). - Leucotrienos. - Interleuquinas (IL-1, IL-3, IL-6 ,IL-11, IL-17). - Factores de necrosis tumoral (TNF-a, TNF-b). - Factores estimulante de colonias: - Granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF). 	<ul style="list-style-type: none"> - Interleuquina 4 (IL-4). - Factor transformante beta (TGF-b). - Proteínas morfogenéticas del hueso (BMP). - Factor de crecimiento fibroblástico (FGF). - Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). - Interferón gamma (IFN-g).

<ul style="list-style-type: none"> - Macofagicas (M-CSF). - Factor inhibidor de la leucemia (LIF). 	<ul style="list-style-type: none"> - Factores de crecimiento similares a la insulina: - IGF-1. - IGF-2.
--	--

Tabla 6. Factores estimulantes de la resorción y de la formación ósea

Fuente: 28

Además del efecto sobre la producción de citocinas, el VIH es capaz de estimular la liberación de RANKL (receptor activador del factor nuclear kB).

Se sabe que en la formación de los osteoclastos intervienen células inmaduras de estirpe osteoblástica, las cuales poseen en su membrana una proteína (RANKL, o ligando del RANK) capaz de unirse a un receptor de la familia del TNF (RANK) presente en los preosteoclastos y osteoclastos , células B y T. Una vez unido a su receptor, el RANKL estimula la diferenciación y la fusión de las células precursoras de los osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida inhibiendo su apoptosis.

Junto al FEC-M (factor estimulador de las colonias de macrófagos), que también es producido por los osteoblastos y que se une al receptor del FEC-M presente en los precursores de los osteoclastos, el RANKL es la señal más poderosa en la inducción de la cascada de acontecimientos intracelulares involucrados en la osteoclastogénesis. Las mismas células inmaduras osteoblásticas que expresan en su superficie el RANKL, producen y segregan una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), con afinidad por éste. Esta es una proteína de la familia de los receptores del TNF (TNFR) que carece de dominio transmembrana y, por ello, es secretada al exterior. La unión de la OPG al RANKL impide su unión al RANK, y por tanto la diferenciación y la activación

osteoclástica. Por lo que la OPG desempeña un papel fundamental en la regulación de la remodelación ósea.

El RANKL no es de expresión exclusiva de las células osteoblasticas inmaduras sino también de los linfocitos T activados, por lo que cabe la posibilidad de que este mecanismo desempeñe un importante papel en la pérdida de masa ósea que padecen los pacientes con infección por el VIH.

En algunos estudios se ha comprobado que los pacientes seropositivos presentan un incremento en la concentración sérica de RANKL y OPG.³⁰

Estudios han demostrado que al incubar las células T de personas sanas con la proteína gp120 del VIH aumentaba la secreción *in vitro* de RANKL, también se observó que tanto el RANKL como la proteína gp120 favorecían la diferenciación osteoclástica de las células mononucleares de sangre periférica procedentes de donantes sanos y de algunas líneas celulares monocitarias.³¹

Niveles de HDL

HDL o Lipoproteínas de Alta Densidad son moléculas elementales en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hacia el hígado, que es el único órgano capaz de excretar el colesterol y lo hace por vía biliar. Son sintetizadas por el intestino e hígado. Interactúa con los sistemas transportadores transmembrana de colesterol.⁹⁵

En los pacientes con infección por VIH una de las alteraciones que más tempranamente se observan son las del metabolismo lipídico incluyendo la lipodistrofia, hipertrigliceridemia, aumento de lipoproteínas de baja densidad y descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); conllevando esto a un aumento del riesgo en estos pacientes de padecer

varias enfermedades, una de ellas y de la cual aún no se ha investigado lo suficiente es la osteoporosis.¹⁰⁹

Son pocos los estudios que analizan esta relación e inclusive son contradictorios. Algunos estudios reportan que los niveles séricos de HDL tienen un efecto protector sobre la DMO (OR: 0.6, p: 0.03)⁷⁵; y en apoyo de esta asociación se han establecido algunos vínculos patogénicos, uno de ellos y el más importante es que el HDL al ser el principal transportador del colesterol, y de encontrarse valores elevados de este, sería mayor el colesterol excretado por lo tanto menor la cantidad de éste que se acumule en hueso ya que se ha observado que el colesterol se deposita en los huesos al igual que en los vasos sanguíneos, provocando mayor fragilidad en los mismos. Se cree también que en este efecto protector ejercería un papel importante la Leptina.^{74,96}

Ingesta de Calcio

Por obvias razones, uno de los factores más importantes para el desarrollo de osteoporosis es el déficit del consumo de calcio, que es el principal mineral óseo.⁸⁹

Este factor toma aun más protagonismo en los pacientes con VIH debido a todas las alteraciones que se producen en el sistema regulatorio del calcio. El VIH es una enfermedad que se caracteriza por un estado de moderada hipocalcemia provocado por la alteración tanto cuantitativa como cualitativa de las hormonas encargadas del metabolismo óseo.^{43,45}

Es por todo esto que el consumo de calcio en el VIH toma tal importancia, pero particularmente en la juventud donde debe ser considerado el elemento primordial para establecer una adecuada DMO máxima.

Debido a que la leche y sus derivados constituyen la principal fuente de calcio en la dieta, es importante promover una ingesta adecuada de estos productos, pero siempre teniendo en cuenta que siempre deben ser pasteurizados. ⁸⁹

Niños	4 a 8 años	800 mg/día
Adolescentes	9 a 18 años	1300 mg/día
Mujeres premenopáusicas		1000 mg/día
Hombres	menores de 50 años	1000 mg/día
Mujeres postmenopáusicas		1500 mg/día
Hombres	mayores de 50 años	1500 mg/día
Mujeres embarazadas o en lactancia	mayores de 18 años	1000 mg/día

Tabla N.7 Requerimientos nutricional de calcio
Fuente: Revista Metabolismo Óseo y Mineral 2002

Como ya se mencionó, la moderada hipocalcemia que se presentan en el VIH no necesita un requerimiento mayor de calcio del necesario habitualmente por cualquier persona (800-1000 mg/día). Por lo que se recomienda consumir entre 2-4 raciones de 200 gramos de leche y derivados (quesos y yogur) que de preferencia sean semi-descremados o bajos en grasa.

Factores Nutricionales

La desnutrición, que es sumamente frecuente en etapas avanzadas de la infección por VIH, y que ha llegado a formar parte de los eventos definitorios de SIDA, es un conocido factor de riesgo de osteoporosis.

Dentro de la patogénesis de la desnutrición asociada a VIH se han considerado tres factores como principales responsables:

a) Deficiente aporte nutricional: La escasa ingesta oral de alimentos es causada generalmente por patologías de tubo digestivo alto especialmente a nivel de orofaringe

y de esófago pero también puede ser causada por la presencia de cuadros depresivos o por los efectos adversos de los múltiples medicamentos que reciben los pacientes.

b) Deficiente absorción: Las múltiples infecciones enterales causadas por *Cryptosporidium*, *Isospora* y *Microsporidia* que cursan con diarrea crónica pueden producir una deficiente absorción intestinal, ocasionada por lesión de los enterocitos y disminución de la superficie mucosa (Tabla N. 8); además se ha encontrado que la actividad de las disacaridasas en el borde en cepillo de los pacientes con VIH es menor.

Estas circunstancias contribuyen para alterar la homeostasis de los componentes del metabolismo óseo que no se limitan solo al estado de hipocalcemia que se observa en el VIH sino también al déficit de muchas otras sustancias con funciones importantes para el correcto funcionamiento del hueso como: vitamina k, necesaria para la síntesis y carboxilación de la osteocalcina que se ha visto en estudios estar disminuida en el VIH¹⁰¹; vitamina c, que actúa como cofactor necesario para las uniones cruzadas de las fibrillas de colágeno; cobre, cofactor de la oxidasa de lisilo la cual es necesaria para la síntesis y cruzamiento de las fibras colágenas; zinc, magnesio y boro que se encargan de formar la matriz proteica y reducir la eliminación urinaria de calcio.

c) Alteraciones metabólicas: Se han descrito alteraciones en el metabolismo basal, manifestando la presencia de un estado hipermetabólico que es responsable del llamado síndrome de desgaste.³² Los factores que contribuyen a la presencia de este estado hipermetabólico son:

- Alteraciones del metabolismo de las grasas: Por ejemplo la hipertrigliceridemia la cual se presenta a pesar de existir lipólisis normal y un incremento en la oxidación de los

lípidos. Se cree que esto puede ser resultado de una actividad disminuida de la lipoproteína lipasa en los pacientes con VIH.

- Infecciones oportunistas y neoplasias: producen aumento de tasa metabólica y pérdida de peso progresiva, así como disminución en las concentraciones de hormonas androgénicas que facilitan una pérdida proteica adicional.

- Aumento de componentes inflamatorios: El aumento de sustancias metabólicas como el factor de necrosis tumoral (TNF), el interferón alfa (ITF-a), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), y algunas otras citocinas contribuyen directamente a la disminución de la ingesta energética y además estimulan la resorción ósea.

Mecanismos de Mala Absorción en el Paciente con VIH
Disminución de la superficie mucosa Enterocitos funcionalmente inmaduros Disfunción ileal Obstrucción linfática por proceso infeccioso Sobrepoblación bacteriana Neuropatía visceral con tránsito rápido

Tabla 8. Mecanismos de Mala Absorción en el Paciente con VIH

Fuente: Patogénesis de la desnutrición asociada a VIH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2001.

Estudios han comprobado que la DMO presenta valores inferiores en los pacientes con síndrome de emaciación, al igual que valores inferiores de osteocalcina en suero y valores aumentados de N-telopeptido en comparación con resultados de controles sanos.³³

Además, en múltiples estudios se ha observado que la densidad mineral ósea mantiene relación con la masa magra y con el peso de los pacientes, tanto con el que tenían en el momento de realizarse la densitometría como con el más bajo que tuvieron a lo largo de su evolución.³⁴

Tabaco

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia del tabaquismo en pacientes con VIH es mayor que en la población general (47.4% vs. 20.7%)⁸⁷ y hoy en día sabemos que los factores asociados al estilo de vida de los pacientes con VIH son los responsables de una buena parte de su morbi-mortalidad registrada.

Resultados de muchos estudios tanto en animales como en seres humanos han determinado definitivamente que el hábito tabáquico es un factor de riesgo de osteoporosis ^{37,38} no solo por sus propios efectos sino además porque las personas fumadoras suelen tener menor cantidad de grasa corporal y muchos asocian el tabaquismo con otros factores de riesgo como al consumo de alcohol y al sedentarismo.⁴⁰

Datos encontrados en estudios con pacientes portadores de VIH muestran que de los pacientes con habito tabáquico activo la mayoría tienen un IMC bajo 18.5, factor que ha sido asociado directamente a disminución de la DMO. ⁸⁷

Se han enunciado las teorías por las cuales el tabaco sería capaz de producir pérdida de masa ósea: ^{35,36}

- Disminuye la absorción intestinal de calcio
- Disminuye el peso corporal
- Adelanta la edad de menopausia
- Acción toxica directa sobre el hueso
- Alteraciones en el riego sanguíneo de la cabeza femoral
- Acción sobre la vitamina C y D

Algunos estudios in vitro usando cultivos de células muestran que la nicotina y los radicales libres liberados al fumar actúan inhibiendo el metabolismo de los osteoblastos y reducen la síntesis de colágeno. Se ha manifestado que tal vez el tabaco podría tener una acción bloqueadora sobre la osteoprotegerina pero aun esta hipótesis no se ha podido comprobar. ⁴¹

Es bien conocido que el fumar tiene un efecto antiestrogénico, reduciendo su nivel sérico; análisis han demostrado que esto se debe a que los fumadores presentan una mayor hidroxilación estrogénica en el hígado.

Los efectos del tabaco son acumulativos y muestran una relación dosis-respuesta con la afectación ósea, manifestándose en los fumadores habituales una menor densidad ósea y un mayor riesgo de fractura, ya que los fumadores presentan también una pobre función neuromuscular que los lleva a un mayor riesgo de caídas. ⁴⁰

Alcohol

Las personas infectadas con VIH son casi de 2 veces más propensos a consumir alcohol que las personas de la población general; los estudios muestran que el alcohol tiene muchos efectos, tanto directos como indirectos, en cómo se desarrolla el virus y en la rapidez con que este causa la enfermedad.

El alcohol puede aumentar la rapidez con la que se replica el virus, lo que conlleva a mayores cantidades de carga viral en el cuerpo que produce un aumento de la actividad del RANKL. ⁹⁸

La mayoría de los estudios acerca de la influencia que tiene el consumo de alcohol sobre el hueso indican que el consumo crónico de grandes cantidades de alcohol, especialmente desde etapas tempranas de la vida como la adolescencia, puede afectar

drásticamente el metabolismo óseo y así aumentar el riesgo del desarrollo de osteoporosis. Aun no se conoce con claridad cuál es el mecanismo por el cual el alcohol causa daño a nivel óseo, pero se cree que enlentece la remodelación ósea ya que los estudios realizados en ratones demuestran que los animales que recibieron alcohol tempranamente tenían longitudes femorales inferiores que los animales que no recibieron nada.³⁹

Estos estudios no solo han comprobado que el alcohol produce alteraciones en el desarrollo y remodelamiento óseo, sino que también han demostrado que produce alteraciones en sus propiedades mecánicas, alterando su elasticidad, capacidad de carga, dureza y que las mismas son irreversibles.^{36,39}

Los resultados de estudios que analizan el consumo de mínimo a moderado de alcohol han resultado contradictorios, llegando algunos a concluir que este tiene propiedades beneficiosas sobre la masa ósea de mujeres postmenopáusicas comparado con mujeres en edad reproductiva, y así implicando que tal vez el alcohol en moderadas cantidades podría disminuir la pérdida de masa ósea haciendo que las células disminuyan su tasa de remodelado.⁴²

Actividad Física

El depósito y la resorción continuos de hueso tienen cierto número de funciones fisiológicas importantes. En primer lugar, el hueso suele adaptar su resistencia al grado de tensión al que se encuentra sometido, en consecuencia, el hueso aumenta de espesor cuando está sometido a cargas importantes. En segundo lugar, incluso la forma del hueso puede cambiar de disposición para soportar adecuadamente las fuerzas mecánicas, pues el depósito y la resorción óseos se adaptan a los patrones de

sobrecarga. En tercer lugar, debido a que el hueso viejo se vuelve relativamente frágil y débil, se necesita nueva matriz orgánica a medida que la vieja va degenerando. De esta forma, la dureza normal del hueso se mantiene.

El hueso se deposita de forma proporcional a las cargas de compresión que ha de soportar. Por ejemplo, los huesos de los deportistas se vuelven considerablemente más pesados que los de los sujetos no entrenados. También, cuando una persona tiene una pierna inmovilizada y continúa caminando sobre la pierna opuesta, el hueso de la pierna inmovilizada adelgaza y se puede descalcificar hasta en un 30% a las pocas semanas, mientras que el del lado contrario sigue siendo grueso y normalmente calcificado. Por tanto, la sobrecarga física continua estimula el depósito por los osteoblastos y la calcificación del hueso. La sobrecarga sobre el hueso también determina, en ciertas circunstancias, la forma de los huesos.

Es por esto que la actividad física durante la niñez y adolescencia es esencial para mantener una masa ósea adecuada en la vida adulta. Numerosos autores han encontrado asociaciones positivas y consistentes entre la densidad mineral de diversas zonas corporales y la realización de actividades con ellas relacionadas; también han observado que la práctica de deportes y el número de horas de actividad soportando peso parecen estar asociados con la densidad mineral ósea, independientemente de las variables de edad y sexo.⁶⁷ Se puede concluir que la actividad física con carga de peso es esencial para el desarrollo y mantenimiento de un esqueleto sano.⁶⁶

Diversos estudios han demostrado que el ejercicio, particularmente el aeróbico, puede reducir la grasa corporal total y visceral, así como normalizar el perfil lipídico en los pacientes infectados por VIH, siendo esto un aspecto muy importante en estos pacientes ya que se ha visto que tanto la propia infección como el tratamiento

antirretroviral provocan lipodistrofia, aumentando la grasa visceral y alterando el perfil lipídico de los mismos. Por tanto, un mejor conocimiento del uso del ejercicio aeróbico y de resistencia y sus efectos representa un medio no farmacológico eficaz para tratar las complicaciones metabólicas de los pacientes infectados por VIH.¹⁰³

Factores Hormonales

Las alteraciones de los sistemas hormonales del metabolismo óseo son muy importantes dentro de la fisiopatología de la osteoporosis, mucho más aun en el VIH, ya que las principales hormonas de regulación son las más alteradas.

Muchos estudios han determinado que los pacientes con VIH presentan una moderada hipocalcemia que se ha asociado a una menor acción y a niveles séricos marcadamente disminuidos de 1,25 dihidroxicolecalciferol, en presencia de niveles normales de 25 hidroxicolecalciferol y de proteína fijadora de vitamina D por lo que se sugiere una acción deteriorada de la 1 alfa hidroxilasa como causa primaria.⁴³

La acción disminuida del calcitriol puede deberse a que el FNT disminuye el número de receptores del 1,25 dihidroxicolecalciferol en las células osteoblásticas, lo que podría producir una reducción del efecto biológico de la vitamina D en el VIH.⁴⁵

Otros factores como etapas avanzadas del VIH se han asociado también a deficiencias de 1,25 dihidroxicolecalciferol.

Existen más factores que también se han asociado a la moderada hipocalcemia encontrada en los pacientes con VIH entre ellos hipomagnesemia y una alteración de la funcionalidad del eje PTH causado por: infecciones, neoplasias, secreción basal alterada de PTH y después de estimulación y resistencia a la PTH.⁴⁴

Estas alteraciones del eje PTH, y la presencia de un hipoparatiroidismo sintomático en pacientes VIH podrían estar explicadas porque las células paratiroides expresan receptores similares estructuralmente a los CD4; los niveles séricos de PTH encontrados en estudios realizados en pacientes VIH fueron significativamente menores que los hallados en controles sanos y son más bajos en pacientes en fase SIDA.⁴³

El origen de la hipercalcemia que se encuentra en ciertas ocasiones en el VIH es generalmente secundario a procesos infecciosos (citomegalovirus, hongos, protozoos y micobacterias) o neoplásicos (linfomas no hodgkin) y el mecanismo productor suele ser la hidroxilación extra-renal del 25-hidroxicolecalciferol en macrófagos, monocitos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas.⁴⁶

La infección por el VIH-1 presenta también trastornos en otras de las hormonas que regulan la remodelación ósea, como ocurre por ejemplo con las hormonas sexuales. La deficiencia de hormonas sexuales es un factor bien conocido de osteoporosis en mujeres y hombres; se ha encontrado que estados de hipogonadismo son relativamente frecuentes en varones con VIH (20-30%) y aun mas en fase SIDA, encontrándose hasta en el 50% de estos pacientes, y así convirtiéndose en uno de los principales trastornos endocrinológicos en el SIDA.⁴⁷ En las mujeres también tiene efectos como el retraso en la edad de la menopausia aproximadamente de unos 5 años.⁴⁸

Además, en las mujeres seropositivas la DMO guarda una relación directa con los valores de estrógenos e inversa con el tiempo transcurrido desde la menopausia.⁵¹

En algunos estudios se ha señalado la existencia de una relación entre la pérdida de hueso y tanto el tiempo de enfermedad como la gravedad de la misma, valorada a través del número de linfocitos CD4 o de la carga viral.^{52, 53}

También se ha señalado en estudios que la densidad ósea de la columna lumbar estaba significativamente reducida en pacientes que presentaban lipodistrofia con aumento de la grasa visceral;⁵⁰ y creen que probablemente se deba a la mayor infiltración grasa de la médula ósea.

Influencia del Tratamiento

El tratamiento que reciben los pacientes con VIH también puede colaborar en gran medida a la pérdida ósea; como ya se mencionó anteriormente, en los primeros estudios antes de la introducción del TARGA no se observaron grandes alteraciones en la DMO en los pacientes con infección por el VIH-1, eso planteó la posibilidad de que los nuevos esquemas terapéuticos sean perjudiciales para el esqueleto.

En los primeros estudios de la era TARGA se señalaron asociaciones tanto con los inhibidores de proteasa (IP), como con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(T)idos, tras éstos resultados se han publicado múltiples trabajos (tanto experimentales como estudios clínicos transversales y algún ensayo clínico aleatorizado) sobre la posible relación entre la pérdida de masa ósea y el TARGA. Sin embargo, existen discrepancias notables entre los resultados de los diferentes estudios y el diseño transversal de la mayoría de ellos impide establecer una relación de causalidad.

También se han realizado estudios experimentales *in vitro* que han encontrado que los inhibidores de la proteasa (IP) tienen efectos heterogéneos sobre el hueso; en cuanto a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(T)idos, se ha documentado que pueden activar la osteoclastogénesis, el Tenofovir se ha asociado con inhibición de la mineralización del hueso en formación en modelos animales.

Actualmente se conoce que durante la terapia antirretroviral, especialmente al inicio, se produce pérdida de masa ósea que podría ser de diferente intensidad según los fármacos empleados. Sin embargo, las asociaciones de las diferentes clases de fármacos con osteopenia/osteoporosis no han sido consistentes. La implicación de los IP, sospechada en los estudios transversales, no ha sido confirmada en la mayoría de los estudios prospectivos, donde se han obtenido resultados dispares que van desde el incremento al descenso en la DMO en pacientes que recibían pautas de TARGA que incluían estos fármacos probablemente por su capacidad para inhibir selectivamente la maduración y función osteoclástica por medio del bloqueo del RANKL y también por inhibir la maduración osteoblástica.^{54,55,57,60,61,103}

En el ensayo 613 de Abbott, se midieron los cambios en la DMO durante 2 años de TARGA en pacientes sin tratamiento previo que comenzaron con una pauta de AZT/3TC y efavirenz (EFV) (n=32), o un régimen de inducción-mantenimiento con AZT/3TC y lopinavir/ritonavir (LPVr) durante 24-48 semanas (n=74) seguido de monoterapia con LPVr durante 48-72 semanas. Se observó que a las 96 semanas se producía una pérdida de masa ósea similar en las dos ramas de tratamiento (-2,5% con LPVr y -2,3% con EFV).

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado el efecto sobre el hueso de la sustitución de los IP por antirretrovirales de otras clases tampoco se han observado cambios en la masa ósea.¹⁰⁴

Los resultados del ensayo GS 903, indican que la pérdida de masa ósea después de iniciar el TARGA puede ser de diferente magnitud según la pauta de nucleósidos empleada. Además, sugieren que esta pérdida se produce sobre todo durante los primeros meses de TARGA y tiende a estabilizarse a medida que pasa el tiempo, además es cuantitativamente limitada y, al menos a corto plazo, de escasa significación clínica. En este ensayo, a los 3 años de tratamiento se observó un descenso en la densidad ósea mineral de la columna del 2,2% con TDF y del 1% con D4T ($P < 0.001$), mientras que en el fémur se redujo un 2,8% y un 2,4% con TDF y D4T, respectivamente ($P = 0.064$). La prevalencia de osteoporosis y osteopenia aumentó ligeramente al final del estudio, con una prevalencia de osteopenia del 28% en el grupo de TDF y del 27% en el de D4T (incremento absoluto de normal a osteopenia del 13% vs. 8%) y una prevalencia de osteoporosis del 5% en cada grupo (incremento absoluto, 0 vs. <1%)¹⁰⁵. En la extensión de este ensayo a 6 años¹⁰⁶, se analizaron los cambios en la densidad ósea en 83 pacientes que iniciaron el TARGA con TDF y en 85 que sustituyeron D4T por TDF a partir del tercer año. En los pacientes que empezaron con TDF, la densidad ósea a los 6 años se había reducido un 3,3% en el fémur y en un 1,7% en la columna. En los pacientes que cambiaron de D4T a TDF se produjo un descenso adicional de la DMO, que en el caso del fémur fue del 3,4% y en la columna del 1,3% al finalizar los 6 años de seguimiento (tres desde que se produjo la sustitución de D4T por TDF).

Recientemente se han comunicado los resultados preliminares del estudio ASSERT, un ensayo clínico en el que 385 pacientes sin TARGA previo fueron aleatorizados a recibir abacavir (ABC)/3TC o TDF/emtricitabina (FTC) en ambos casos en combinación con EFV¹⁰⁷. La DMO descendió ligeramente en ambas ramas de tratamiento, aunque la pérdida de masa ósea fue significativamente mayor en los que recibieron TDF/FTC, sin diferencias entre los grupos en la prevalencia de osteopenia/osteoporosis a las 48 semanas. Resultados similares se observaron en el estudio STEAL, un ensayo clínico en el que pacientes en TARGA estable, virológicamente suprimidos, se aleatorizaron a recibir ABC/3TC o TDF/TDF durante 2 años ¹⁰⁸. En este ensayo se observó también una mayor pérdida de masa ósea en los tratados con TDF, tanto en columna lumbar como a nivel femoral; no se encontraron diferencias en la incidencia de fracturas durante el seguimiento.

En fechas aún más recientes se han conocido los datos del **ACTG 5224s**, un subestudio metabólico del ACTG A5202, en el que se aleatorizaron 1857 pacientes en cuatro brazos de TARGA: TDF/FTC más ATVr o EFV, o bien ABC/3TC más ATVr o EFV, con un seguimiento mínimo de 96 semanas. En el subestudio metabólico se incluyeron únicamente 269 pacientes a los que se les realizó DEXA basal y a las 24, 48, 96 semanas y luego anualmente. Los resultados encontraron que el esquema TDF/FTC produce mayor pérdida de DMO que ABC/3TC, tanto en columna lumbar como en cadera.

Existe concordancia en varios ensayos clínicos en que cualquier TARGA se asocia con pérdida de masa ósea del 2 al 6% después de 48-96 semanas de terapia (RR: 2.5), siendo esta pérdida ósea mayor que la que se esperaría en el envejecimiento normal o comparable con la que se observa en mujeres de edades entre 50-59 años ^{56,57,63} y se puede explicar por un rápido aumento del recambio óseo, ya que en estudios se ha observado un aumento de marcadores como la osteocalcina (marcador de formación ósea) y de Telopéptido-c (marcador de resorción ósea) después del inicio del TARGA.⁶⁵ En pacientes con infección por VIH sin tratamiento se ha visto que los marcadores de resorción ósea se encuentran ya elevados y estos incrementan de manera muy rápida en comparación con los marcadores de formación ósea, estos cambios junto con los encontrados al inicio del TARGA crean la llamada "Ventana Catabólica" ya que en los 6 primeros meses de inicio del TARGA estos efectos de resorción ósea se sumarían, encontrándose en varios estudios que luego de este periodo la DMO lograría estabilizarse con el uso continuo de TARGA. ⁵³

Existen datos de 4 ensayos clínicos (GS 903; ACTG 5224s; STEAL; ASSERT) y otros estudios ⁵⁸, que indican que TDF se asocia con mayor pérdida de DMO, el mecanismo por el cual el Tenofovir es capaz de producir alteraciones en el hueso aun no está claro, pero se cree que su uso se asocia con una disfunción del túbulo proximal que produce la pérdida renal de calcio y fosfato, y así estimula la resorción ósea como mecanismo compensatorio. ⁵⁹

Es por eso que los estudios recomiendan que los pacientes con fracturas atraumáticas, de bajo trauma, o baja DMO (puntuación T <-1,0) y que consuman Tenofovir deben someterse a una evaluación por pérdida renal de fosfato, usando mediciones

simultáneas en suero y orina de fosfato y creatinina para calcular la fracción de excreción de fosfato; y si hay hiperfosfaturia (es decir, si la fracción de excreción de fosfato es > 20-30%), la transición a un régimen antirretroviral que no contenga Tenofovir debe ser considerado. En un paciente con una fractura por fragilidad o de muy baja densidad mineral ósea (T score <-3), sería razonable evitar el Tenofovir si otras opciones antirretrovirales están disponibles.

En otros estudios se ha observado la existencia de una relación entre la presencia de lactacidemia y osteopenia, que según los autores podría ser secundaria a la toxicidad mitocondrial producida por los análogos de los nucleósidos.⁴⁹

Los conteos de CD4 bajos antes del inicio del TARGA se asocian a mayor pérdida de DMO, esto indica que el inicio temprano del TARGA podría atenuar la pérdida mineral ósea que se produce por el inicio del TARGA.⁵⁷

CAPITULO III. METODOLOGIA

Problema:

¿Los pacientes con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés que desarrollaron osteopenia u osteoporosis presentan determinados factores asociados diferentes a los del grupo de pacientes que no presentan osteoporosis u osteopenia?

Objetivos:

General

-Establecer los factores asociados al desarrollo de osteoporosis y osteopenia en los pacientes con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés en el periodo de enero de 2013 a junio de 2013.

Específicos

-Identificar qué grupo de pacientes presenta con mayor frecuencia osteopenia y osteoporosis según el uso Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (Tenofovir) como parte de la terapia antirretroviral en los pacientes con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés.

-Establecer si existe una relación entre las características propias de la infección por VIH (años de diagnostico, carga viral, numero de CD4) para el desarrollo de osteoporosis u osteopenia en pacientes con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés.

- Analizar si determinados hábitos de los pacientes con infección por VIH (Preferencia sexual, dieta, alcohol, tabaco) se asocian a la presencia de osteopenia y osteoporosis en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés.

Hipótesis:

Los pacientes con Infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés que desarrollaron osteoporosis u osteopenia presentan diversos factores asociados como: uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido como parte de su terapia antirretroviral, IMC bajo en el momento del diagnóstico de la enfermedad y al momento actual, el uso de tabaco, alcohol, conteo de CD4 menor de 200, carga viral detectable; diferentes de los del grupo que no desarrollaron osteoporosis u osteopenia.

Tipo de estudio:

Es un estudio transversal descriptivo (Cross Sectional) que de acuerdo a las líneas de investigación de la Facultad de Medicina de la PUCE pertenece a enfermedades infecciosas.

Muestra:

Universo: 800, total de pacientes registrados en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés.

Muestra: 118

Tipo de Muestra: A conveniencia

Tipo de Muestreo: Al azar

Para el cálculo de la muestra se utilizó en programa EPI-INFO, detallado a continuación:

EpiInfo Version 6 Statcalc November 1993

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Probability that if the two SAMPLES differ this reflects a true difference in the two POPULATIONS (Confidence level or $1-\alpha$) : 95.00 %

Probability that if the two POPULATIONS differ, the two SAMPLES will show a "significant" difference (Power or $1-\beta$) : 80.00 %

Ratio (Number of Unexposed : Number of Exposed) : 1 : 1

Expected frequency of disease in unexposed group : 14.00 %

Please fill in the closest value to be detected for ONE of the following:

Risk ratio (RR) or relative risk--closest to 1.00 : 2.71

Odds ratio (OR)--closest to 1.00 : 3.76

Percent disease among exposed--closest to % for unexposed : 38.00 %

F1-Help F4-Calc F6-Open File F10-Done

EpiInfo Version 6 Statcalc November 1993

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Sample Sizes for 14.00 % Disease in Unexposed Group

Conf.	Power	Unex:Exp	Disease in Exposed	Risk Ratio	Odds Ratio	Sample Size		Total
						Unexp.	Exposed	
95.00 %	80.00 %	1:1	38.00 %	2.71	3.76	59	59	118
90.00 %	"	"	"	"	"	48	48	96
95.00 %	"	"	"	"	"	59	59	118
99.00 %	"	"	"	"	"	85	85	170
99.90 %	"	"	"	"	"	120	120	240
95.00 %	80.00 %	"	"	"	"	59	59	118
"	90.00 %	"	"	"	"	76	76	152
"	95.00 %	"	"	"	"	92	92	184
"	99.00 %	"	"	"	"	126	126	252
"	80.00 %	4:1	"	"	"	136	34	170
"	"	3:1	"	"	"	111	37	148
"	"	2:1	"	"	"	86	43	129
"	"	1:2	"	"	"	46	91	137
"	"	1:3	"	"	"	41	123	164
"	"	1:4	"	"	"	38	154	192

Change values for inputs as desired, then press F4 to recalculate.

F1-Help F5-Print F6-Open File F10-Done

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión	Exclusión
Pacientes con Diagnóstico de Infección por VIH por Western-Blot o PCR.	Pacientes menores de 18 años de edad.
Pacientes Mayores de 18 años de edad que cumplan el criterio anterior.	Mujeres Embarazadas
	Mujeres Menopáusicas
	Uso de Medicamentos que interaccionen con el metabolismo del calcio (Tetraciclinas, Diuréticos, Corticoides, Benzodiacepinas, Sales de aluminio usadas como Antiácidos, Heparina)
	Morbilidades Asociadas que intervengan con el metabolismo del calcio (Hipertiroidismo, Mala absorción Intestinal, Hepatopatías crónicas, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Diabetes).

Operacionalización de variables:

-Dependientes:

Variable	Indicador	Escala
T-score de DEXA	Normal:	Si
	0 DE a -0.9DE	No
	Osteopenia:	Si
	-1DE a -2.5DE	No
	Osteoporosis:	Si
	igual o menor a -2.5DE	No

-Independientes:

Variable	Indicador	Escala
Edad	Años Cumplidos	Número de años
Género	Masculino	Si No
	Femenino	Si No
Preferencias Sexuales	Heterosexual	Si No
	Homosexual	Si No
	Bisexual	Si No
Índice de Masa Corporal (IMC) Se tomara en cuenta el IMC al momento del diagnóstico, al momento del inicio de la terapia antirretroviral y al momento actual.	Peso/Talla ²	Infrapeso: menor 18.5 Normal: 18.5 – 24.99 Sobrepeso: 25 – 29.99 Obesidad: mayor o igual a 30
Tabaco	Consumo de tabaco actual sin importar el número de tabaco y la frecuencia.	Si No
Alcohol	Semanero (Consumo semanal de alcohol)	Si No
Ejercicio Físico	Tomaremos en cuenta los Ejercicios como: Caminar, aeróbicos, realizar ciclismo, natación. Con una frecuencia de 5 veces/semana de 30 minutos cada vez. (150min/sem)	Si No

Tipo de Dieta	Si dentro de su alimentación, consume productos ricos en calcio (Lácteos). Al menos 1000 mg/día o un litro/día, todos los días.	Si No
Ingesta Exógena de Calcio	Se preguntara si ingieren calcio en cualquier forma farmacéutica, y la dosis ingerida, mínimo 1000 mg/día	Si No
Uso de Estrógenos Exógenos	Se tomaran en cuenta los pacientes que usen anticonceptivos que dentro de su composición tengan Estrógenos, y cualquier otro tipo de ingesta de Estrógenos que no sea como método anticonceptivo.	Si No
Niveles de HDL	Valor de HDL en sangre al diagnóstico y en la actualidad. Este examen se lo realiza cada 6 meses a los pacientes como parte de su control por tanto lo tomaremos de sus historias clínicas.	Menor 52mg/dl Mayor 52mg/dl
Años de diagnóstico de la Infección por VIH	Basándonos en la fecha del Examen de confirmación de la Infección por VIH.	Número de años
Conteo de CD4	Tomaremos el último resultado de conteo de CD4 de las historias clínicas de cada paciente ya que ellos se realizan este examen cada 3 meses, en el Instituto Izquieta Pérez.	Mayor 200 Menor o igual 200

Carga Viral	Tomaremos la información de las historias clínicas de la carga viral al diagnóstico y de su último control. La carga viral y los CD4 vienen en un examen conjunto, que es realizado trimestralmente a cada paciente.	0-20 21-1000 1001-10000 10001-100000 Mayor de 100000
Tratamiento antirretroviral	Vamos a conformar dos grupos: Tratamiento antirretroviral Con Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (Tenofovir):	Si No Si No
Tiempo de Tratamiento Antirretroviral	Se tomara en cuenta los años de tratamiento, revisando su inicio en las respectivas historias clínicas de cada paciente.	Número de años

Definición de variables:

-T-Score de DEXA: Es una medida que nos sirve para valorar la cantidad de masa ósea en una persona. Esta medición hace una comparación del paciente con personas sanas de la misma raza y sexo en el momento de mayor masa ósea (30 años).⁷⁷

-Edad: Son los años de vida cumplidos por el paciente y en este estudio se analizó en qué grupo de edad predomina la presencia de osteoporosis u osteopenia.

-Género: Masculino y Femenino, vamos a valorar el género según el aparato reproductor de cada paciente.

-IMC: Es un indicador antropométrico del estado nutricional de una persona que esta determinado por la talla y el peso de donde se deriva su formula ($IMC = \text{Kg/m}^2 = \text{peso/talla}^2$); realizaremos el análisis del IMC en el momento del diagnóstico de VIH y también el IMC actual de cada paciente.⁷⁷

-Alcohol: Es un compuesto químico orgánico, presente en algunas bebidas y es considerado una de las drogas más consumidas en nuestra sociedad. El alcohol ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, el abuso crónico de alcohol se ha demostrado que disminuye la masa ósea y aumenta la frecuencia de fracturas.³⁹

Se va a tomar en cuenta el consumo semanal de alcohol, independiente del tipo de bebida alcohólica.

-Tabaco: Es una planta de la familia de las Solanáceas, su forma primitiva ha sido utilizada de distintas maneras; en este estudio se determinara como positivo al consumo actual de tabaco en forma de cigarrillos sin importar su cantidad. La nicotina tiene efecto antiestrogénico porque acelera la eliminación de los estrógenos por la orina.^{41,88}

-Dieta: Son los alimentos de consumo habitual por cada persona y será valorada con una Encuesta para determinar si consume o no productos lácteos. Nos basamos en la ingesta de productos lácteos porque son la mayor fuente de calcio.¹⁴

-Ingesta Exógena de Calcio: Es el calcio de consumo adicional al de la dieta, que generalmente viene en forma de tableta. Se preguntara si ingieren calcio en cualquier forma farmacéutica, y la dosis ingerida.

-Ejercicio físico: Es cualquier actividad física realizada fuera de la rutina con una duración de mínimo 150 minutos a la semana; en este estudio realizamos una encuesta de donde obtuvimos esta información. Tomaremos como adecuada la realización de ejercicio aeróbico como caminar, realizar ciclismo, natación, aeróbicos; la misma que debe ser realizada 5 veces/semana por 30 minutos, o un total de 150 min en cualquier frecuencia.⁹⁰

-Preferencia Sexual: Sugiere un grado de elección voluntaria, que determina la vida sexual de una persona al establecer un género como objeto de deseo; tomaremos esta información de las historias clínicas, y se dividirán en tres grupos: heterosexual, homosexual, bisexual.

-Uso de Estrógenos Exógenos: Es la administración de estrógenos principalmente en forma de estradiol y etinilestradiol de manera periódica. Se tomaron en cuenta los pacientes que usen anticonceptivos que dentro de su composición tengan estrógenos, y cualquier otro tipo de ingesta de Estrógenos que no sea como método anticonceptivo.

-Niveles de HDL: HDL o Lipoproteínas de Alta Densidad son moléculas elementales en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hacia el hígado; se realizará un análisis de los resultados de HDL en sangre actuales tomados de la historia clínica de cada paciente ya que para sus controles médicos semestrales a los pacientes se les realiza estos exámenes, se tomarán en cuenta los rangos de Menor de 52mg/dl o Mayor o igual a 52mg/dl. ^{91,92}

-Años de diagnóstico de la Infección por VIH: Son los años transcurridos desde el diagnóstico de la enfermedad y se van a analizar por grupos.

En los pacientes con infección crónica por el VIH hay un aumento del recambio óseo (Se incrementa la destrucción de tejido óseo por parte de los osteoclastos y aumenta el número de unidades de remodelación ósea). ⁴

-Cuento de CD4: Los CD4 son moléculas que se expresan en la superficie de algunas células como: linfocitos T y células dendríticas principalmente; se recopilara esta información de las historias clínicas, tomando en cuenta el valor del último examen realizado a los pacientes, cabe recalcar que este dato se actualiza cada tres meses para su control. La escala será: mayor de 200 y menor o igual 200. ⁴

-Carga Viral: Es la cantidad de copias de VIH presentes en la sangre de una persona infectada y se usa como un marcador de actividad viral. Tomaremos este dato al igual que el conteo de CD4 de los exámenes adjuntos en la historia clínica de cada paciente. La escala será: 1) 0-20, 2) 21-1000, 3) 1001-10000, 4) 10001-100000, 5) Mayor de 100000.

-Tratamiento Antirretroviral: Es el esquema utilizado para el manejo farmacológico de la infección por VIH. En este estudio tomaremos en cuenta además a los pacientes que se encuentren usando Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(T)idos (Tenofovir) como parte del tratamiento antirretroviral. ⁴

-Tiempo de Tratamiento Antirretroviral: Es la cantidad de años que el paciente se encuentra con TARGA, se revisará en las respectivas historias clínicas de cada paciente el inicio de su tratamiento hasta el momento actual. ⁷

Recolección de información:

Para la recolección de la Información lo primero que realizamos fue la selección de los pacientes que iban a participar en el estudio, esta fue al azar y aplicando los criterios de inclusión y exclusión de esta investigación. Se les proporcionó una adecuada información acerca del estudio que íbamos a realizar, respondimos preguntas y dudas acerca del mismo.

La recolección de la información de estos pacientes fue obtenida por medio de tres herramientas metodológicas; la primera fue la revisión de las respectivas historias clínicas de cada paciente, la segunda fue la aplicación de una encuesta personal y la tercera herramienta fue la realización y recolección de los resultados de las densitometrías óseas de los pacientes.

1. Realización de una encuesta personal: mediante este método obtuvimos información relevante sobre los hábitos de cada paciente, tanto perniciosos como no perniciosos. (Anexo 2)
2. Revisión y análisis de datos relevantes de las historias clínicas: usamos esta herramienta de dos maneras, una para verificar la información que fue proporcionada por los pacientes a través de la encuesta, y también la usamos para la obtención de datos importantes, como el IMC, el tipo de tratamiento antirretroviral, la carga viral, el conteo de CD4 y los niveles de HDL.
3. Realización de densitometrías óseas: La usamos para el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia, basándonos en el T-Score. Las densitometrías óseas se realizaron en el Centro de Diagnóstico de Osteoporosis del Sur, usando absorciometría dual de rayos X (DEXA) de cuello de fémur y de columna lumbar, de forma gratuita. Los resultados de estas densitometrías fueron entregados, y adjuntados a la respectiva historia clínica de cada paciente. La sensibilidad del DEXA es de 88.2% y su especificidad es de 62.5%.¹⁰²

Luego de haber realizado y aplicado cada una de estas herramientas, recopilamos toda la información, la tabulamos, analizamos y usamos para obtener los resultados y conclusiones.

Plan de análisis de datos:

Se utilizó el programa Epi-Info para calcular el tamaño de la muestra, el programa EXCEL para crear la base de datos y el programa SPSS versión 21 para la tabulación de la información, la generación de tablas y gráficos.

Después de haber observado los resultados se decidió realizar el cruce de las variables, detalladas en el capítulo V Resultados. Para determinar asociaciones significativas se utilizó el cálculo de Chi cuadrado y cuando se obtuvieron valores esperados menores de 5 en las tablas de 2x2 se utilizó el cálculo de Fisher. Además se usó el Odds Ratio para el cálculo de las probabilidades.

Aspectos bioéticos:

El presente estudio involucra a pacientes con VIH/SIDA los mismos que se encuentran amparados bajo el Programa Nacional de Control y Prevención de VIH-SIDA-ITS.

Todos los pacientes en el estudio fueron informados previamente y aceptaron la participación voluntaria en el mismo a través del consentimiento informado (Anexo 1).

La información que se recolectó y analizó fue conservada en anonimato con total confidencialidad, la misma que fue compartida solamente con los pacientes para que conozcan los resultados de la investigación y así poder adoptar medidas preventivas y terapéuticas en caso de ser necesario.

CAPITULO IV. RESULTADOS:

Se llevó a cabo un estudio de tipo Transversal Descriptivo en el período de enero de 2013 a junio de 2013 en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique

Garcés, donde se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, admitiéndose para estudio a 118 pacientes a quienes se les realizó densitometrías óseas, una encuesta y además se recogió información de sus historias clínicas.

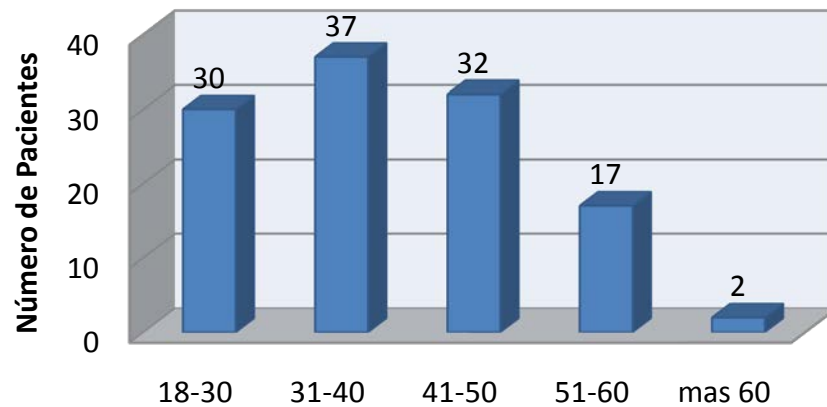
Descripción de la muestra estudiada:

La media de edad de los pacientes fue de 38.6 años, con un valor mínimo de 18 y valor máximo de 77 años, de los cuales 68 eran hombres (57.6%) y 50 mujeres (42.4%).

Edad (Años cumplidos)

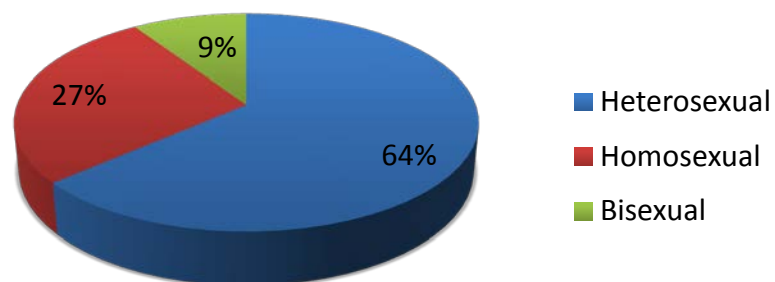
N	Válidos	118
	Perdidos	0
Media		38,65
Mediana		38,00
Desv. típ.		10,389
Rango		59
Mínimo		18
Máximo		77

**Distribución de Pacientes por Grupo Etario en
la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



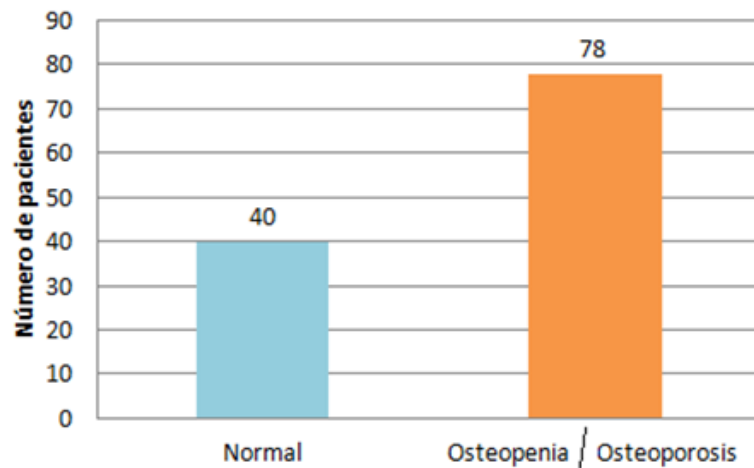
Los resultados según la edad mostraron que la mayoría de pacientes se encuentran en el grupo etario de 31 a 40 años (31.3%) y solo 2 pacientes eran mayores de 60 años (1.6%).

**Preferencia Sexual en la clínica de PVV del
Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



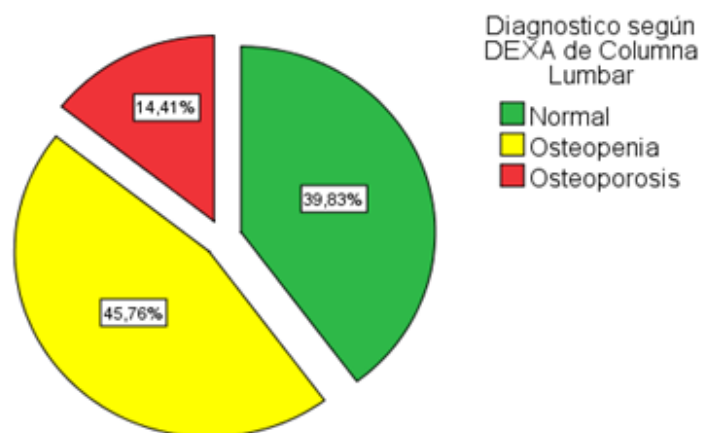
El 64% de los pacientes son Heterosexuales, mientras que el 27% y el 9% son Homosexuales y Bisexuales respectivamente.

**Resultados de DMO en pacientes de la
clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



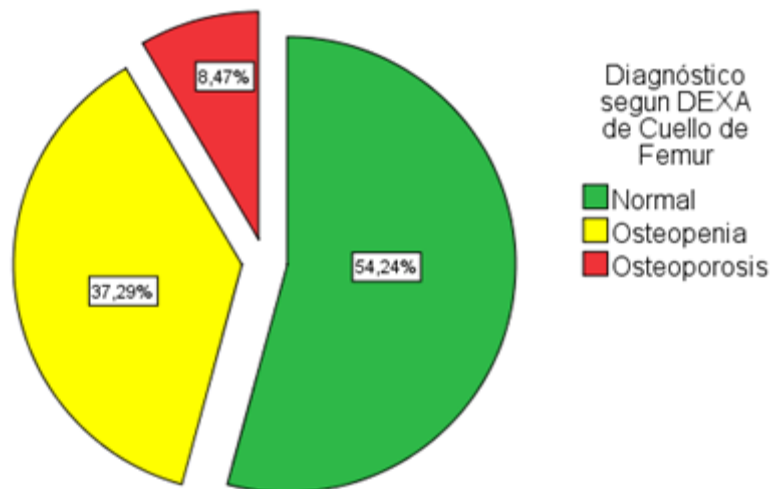
Se encontró que 78 (66.1%) pacientes presentaron DMO fuera de límites normales (56 osteopenia y 22 osteoporosis); mientras que 40 (33.9%) tenían un resultados normales.

**DMO en Columna Lumbar en pacientes de la
clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**

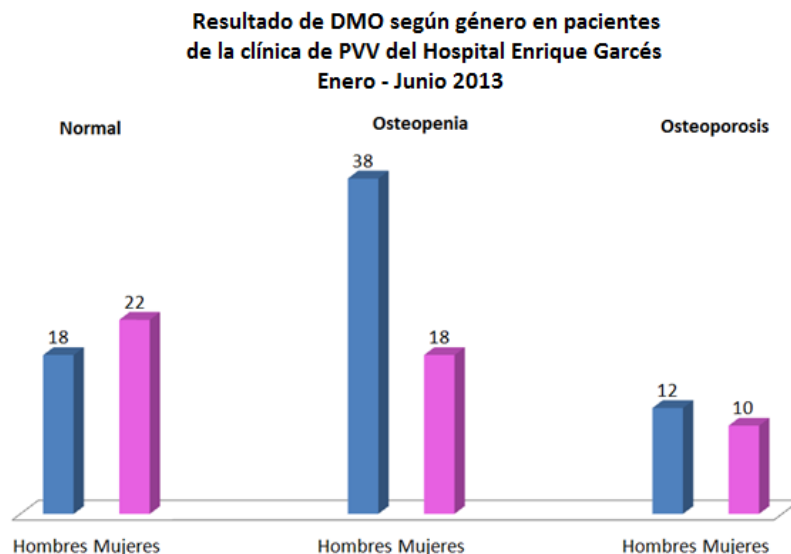


Se encontró osteoporosis y osteopenia en un 14.41% y 45.76% respectivamente en resultados de DEXA en columna lumbar.

**DMO en Cuello de Fémur en pacientes de la
clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**

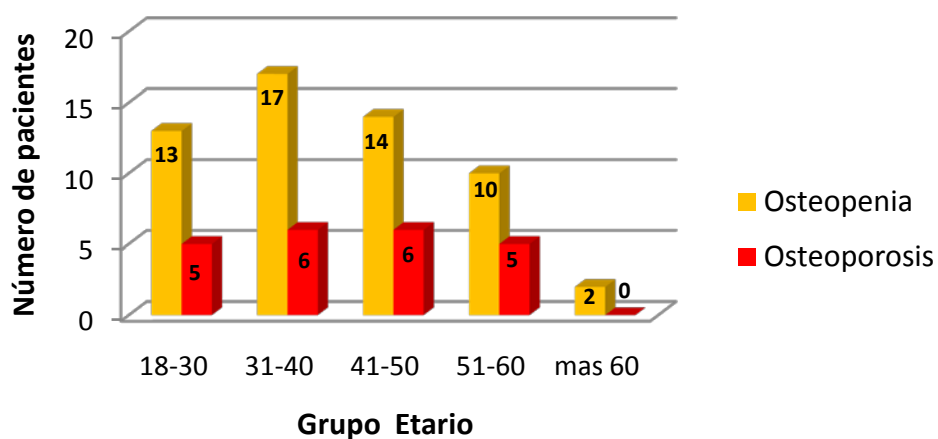


El 54.2% de los pacientes tuvieron parámetros normales de DMO en cuello de fémur mientras que el 37.2% presentó osteopenia y el 8.4% osteoporosis.



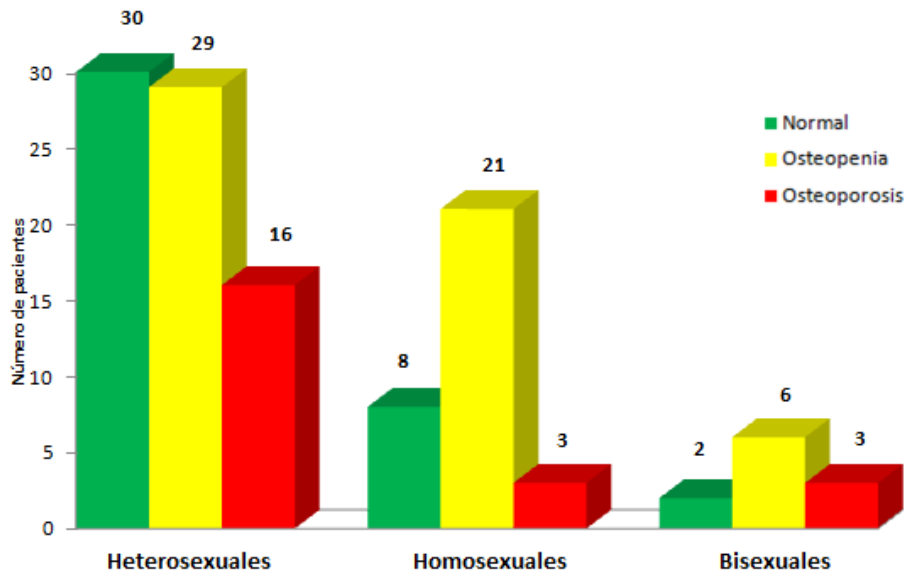
En los resultados de DMO se encontró predominio masculino tanto en osteopenia como en osteoporosis, mientras que las mujeres presentaron mayor número de resultados normales.

**Osteopenia y osteoporosis según Grupo Etario en la clínica
de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



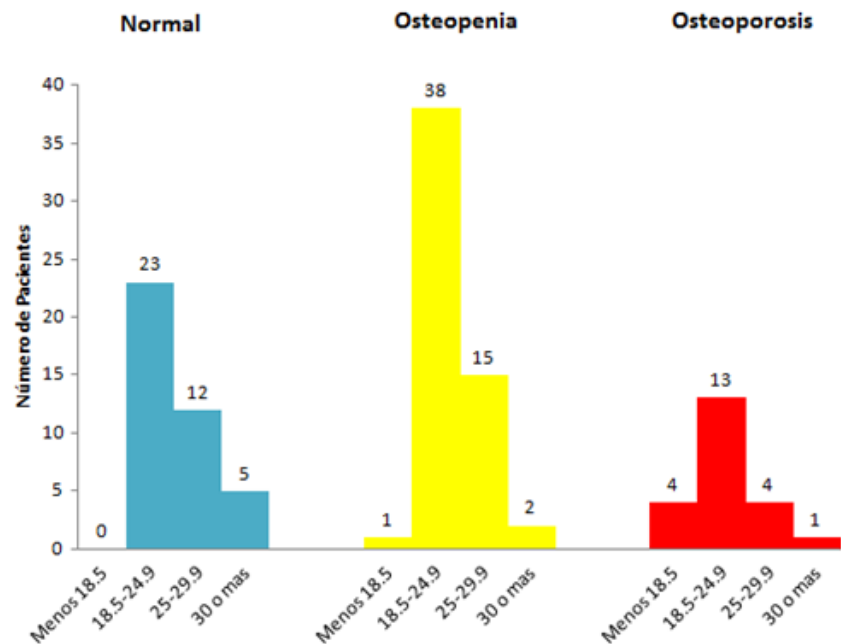
El grupo etario con mayor número de casos de osteopenia es el grupo de 31 a 40 años, seguido por el de 41 a 50 años al igual que en los pacientes con osteoporosis. En mayores de 60 años se encontraron 2 casos con osteopenia y no se encontró ninguno con osteoporosis.

Resultado de DMO según la Preferencia Sexual en la clínica de PVV del Hospital Enrique Gracés Enero - Junio 2013



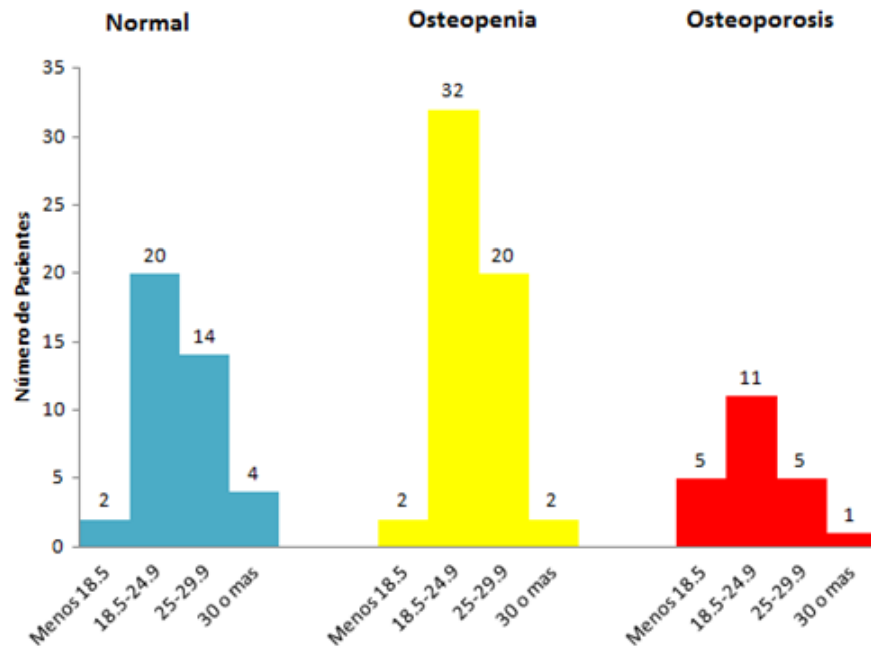
En los pacientes heterosexuales los resultados de DMO fueron normales en un 40%, 39% presentó osteopenia y un 21% osteoporosis; los pacientes homosexuales mostraron valores normales en el 25%, osteopenia en 66% y osteoporosis en 9% mientras que solo el 18% de los pacientes bisexuales presentaron DMO en rangos normales, mientras que el 55% y el 27% presentaron osteopenia y osteoporosis respectivamente.

**Resultados de DMO según IMC al diagnóstico en
pacientes de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



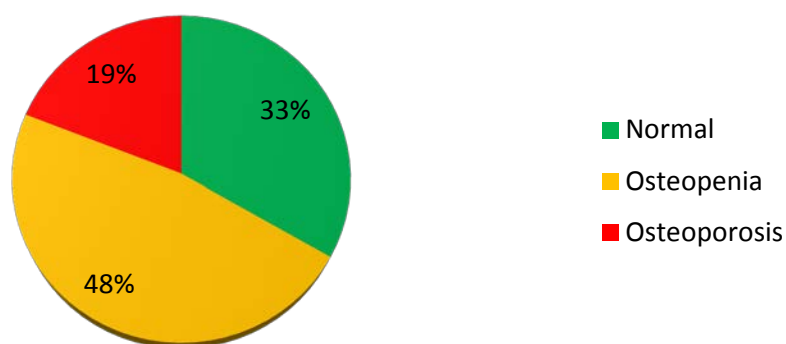
El mayor número de casos de osteopenia y osteoporosis se presentan en pacientes con IMC de 18.5 a 24.9; Cabe recalcar que todos los pacientes que presentaron un IMC inferior a 18.5 al diagnóstico no tuvieron valores de densidad mineral ósea dentro de límites normales.

**Resultados de DMO según IMC actual en pacientes
de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



La mayoría de los pacientes que presentan índice de masa corporal mayor de 30 no poseen alteraciones en su densidad mineral ósea.

**DMO en pacientes que consumen Tabaco en la clínica
de PVV del Hospital Enrique Gárces
Enero - Junio 2013**



De los 17 pacientes que consumen tabaco, el 67% de ellos presentan alteración en su densidad mineral ósea (48% osteopenia y 19% osteoporosis).

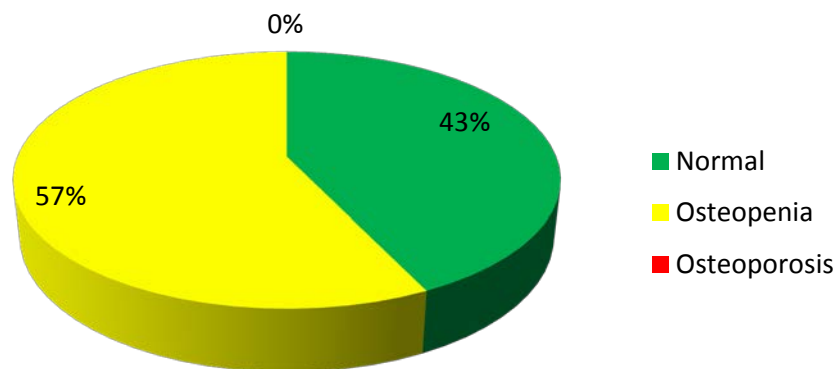
**Consumo de tabaco en pacientes con disminución de DMO de la Clínica de PVV
del Hospital Enrique Garcés Enero Junio 2013**

Consumo de Tabaco según resultado de DMO	Grado de Tabaquismo (Paquetes por año)
Pacientes con Osteopenia	
1/sem (1 año)	0.007
2/sem (10 años)	0.14
2/sem (15 años)	0.21
3/sem (10 años)	0.21
2/sem (25 años)	0.35
1/día (10 años)	0.5
3/día (10 años)	1.5
5/día (20 años)	5
5/día (20 años)	5
6/día (18 años)	5.4
Pacientes con Osteoporosis	
1/sem (10 años)	0.07
1/sem (10 años)	0.07

1/sem (28 años)	0.2
40/día (6 meses)	1

Aquí podemos observar como los pacientes que presentan osteopenia mantienen valores de consumo de tabaco entre 0.007 a 5.4 paquetes/año que los clasifica dentro de los grados de tabaquismo como leve-moderado. Los pacientes con osteoporosis presentan valores entre 0.07 a 1 paquete/año por lo que se encuentran en grado leve de tabaquismo.

**DMO en pacientes que consumen Alcohol en la
clínica de PVV del Hospital Enrique Gárces
Enero - Junio 2013**



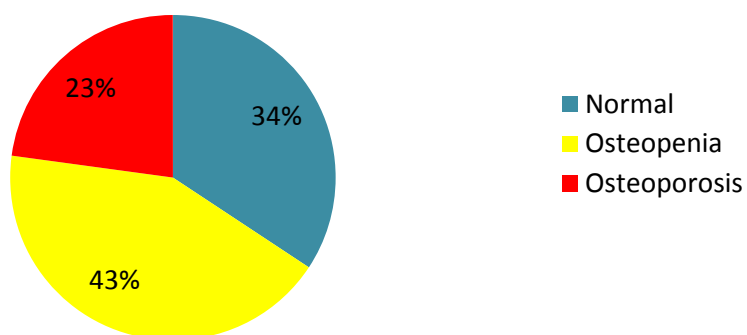
Ninguno de los 7 pacientes que consumía alcohol presentó osteoporosis, pero 4 pacientes tuvieron osteopenia (57%).

**Consumo de alcohol en pacientes con disminución de DMO de la Clínica de PVV
del Hospital Enrique Garcés Enero Junio 2013**

Consumo de Alcohol según resultado de DMO	Gramos de alcohol/semana	UBE (Unidades de Bebida
--	-----------------------------	----------------------------

		Estandar)
Pacientes con Osteopenia		
4 cervezas/sem (por 15 años)	80.4gr	8.04
2 cervezas/sem (por 28 años)	40.2gr	4.02
3-4 cervezas/sem (por 30 años)	80.4gr	8.04
4 cervezas/sem (por 25 años)	80.4gr	8.04

**Resultado de DMO en pacientes que realizan Ejercicio Físico en la clínica de PVV del Hospital Enrique Gárces
Enero - Junio 2013**



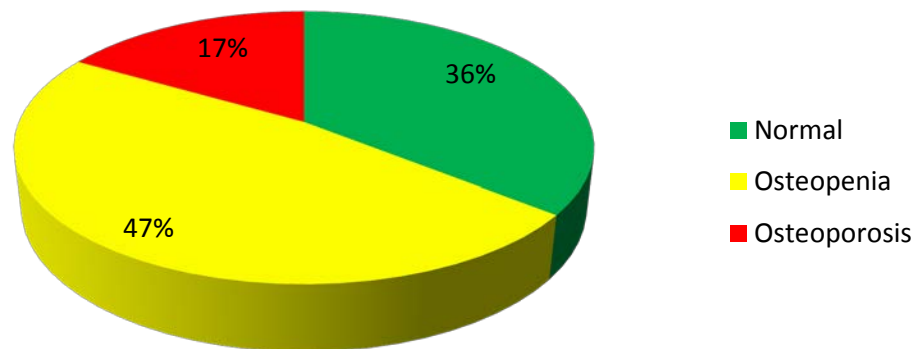
Solo el 34% de los pacientes que realizaban ejercicio físico tenía su densidad mineral ósea dentro de límites normales.

Ejercicio Físico en pacientes con disminución de DMO de la Clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés Enero Junio 2013

Frecuencia de Ejercicio	Tipo de Ejercicio
Pacientes con Osteopenia	
5 veces /sem (1 hora)	Caminar
4 veces /sem (1 hora)	Caminar
Todos los días (30 min)	Bailoterapia
4 veces /sem (40 min)	Caminar
5 veces /sem (45 min)	Caminar
5 veces /sem (1 hora)	Caminar
Todos los días (1 hora)	Trotar
5 veces /sem (1 hora)	Bailoterapia
3 veces /sem (1 hora)	Futbol
5 veces /sem (30 min)	Caminar
5 veces /sem (30 min)	Caminar
Todos los días (40 min)	Caminar
Todos los días (1 hora)	Ciclismo
1 vez / sem (5 horas)	Bailar
5 veces / sem (1 hora)	Trotar

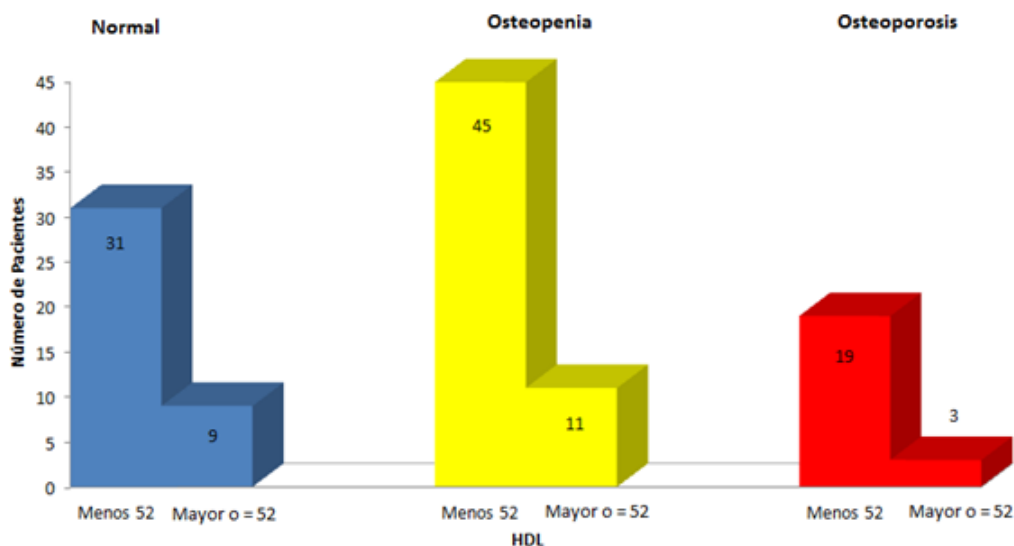
Pacientes con Osteoporosis	
Todos los días (1 hora)	Caminar
Todos los días (30 min)	Caminar
Todos los días (45 min)	Trotar
5 veces / sem (2 horas)	Futbol
Todos los días (30 min)	Correr
Todos los días (30 min)	Trotar
6 veces / sem (1 hora)	Pesas
4 veces / sem (2 horas)	Futbol

**Resultado de DMO en pacientes que consumen Lácteos
en la clínica de PVV del Hospital Enrique Gárces
Enero - Junio 2013**



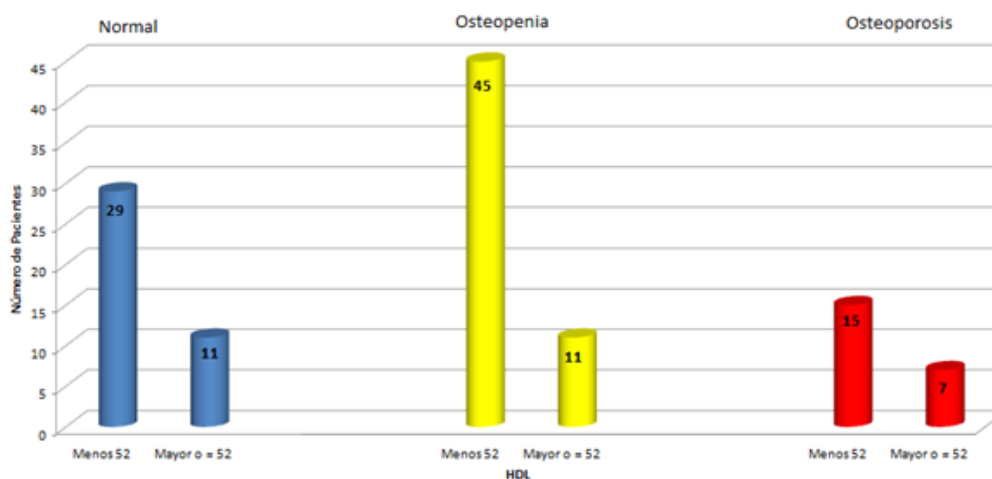
El 36% de los pacientes que consumen productos lácteos de forma habitual no tienen disminución de la densidad mineral ósea. Se tomó en cuenta a 44 pacientes los cuales consumían productos lácteos todos los días, en cantidades equivalentes a 1000mg de calcio (1 litro de leche, 3 vasos de yogurt, 3 tajadas de queso).

**Resultado de DMO según valores de HDL al diagnóstico en
pacientes de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



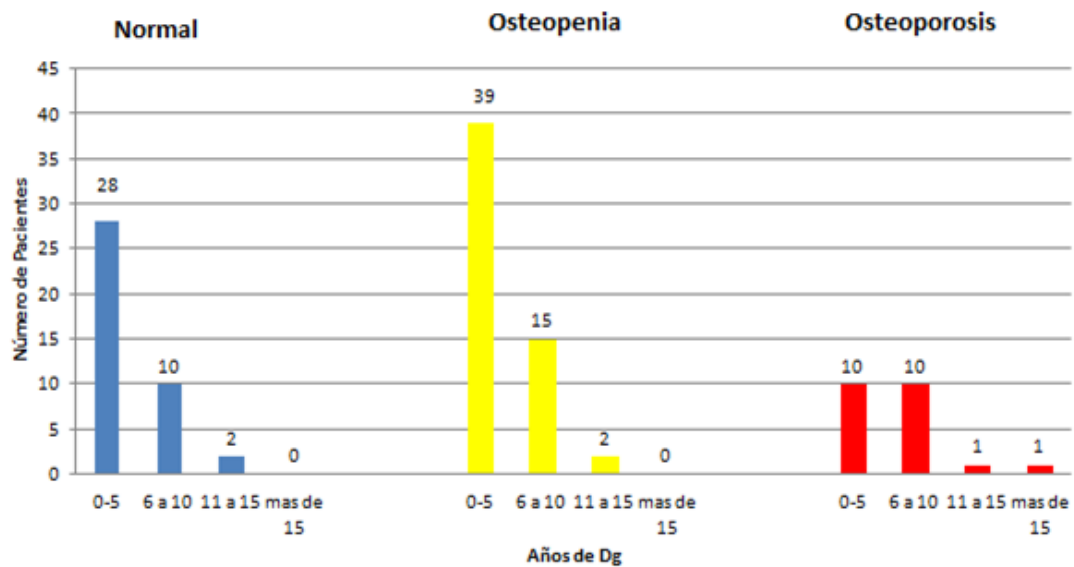
Podemos observar que la mayoría de los pacientes que presentan disminución de la DMO tenían valores de HDL menor de 52 mg/dl al diagnóstico (82.05%).

**Resultados de DMO según HDL actual en pacientes de la
clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



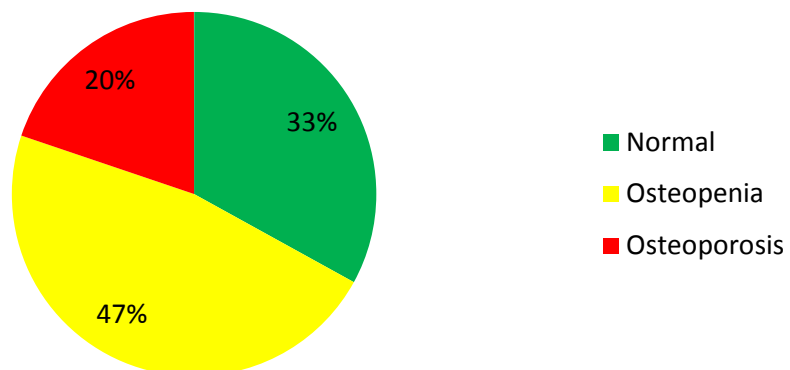
Podemos observar que los valores actuales de HDL mantienen la misma tendencia encontrada en los valores al diagnóstico, 76.9% de los pacientes con osteopenia/osteoporosis presentan valores inferiores a 52 mg/dl.

**Resultados de DMO según la cantidad de años desde el diagnóstico
en pacientes de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**

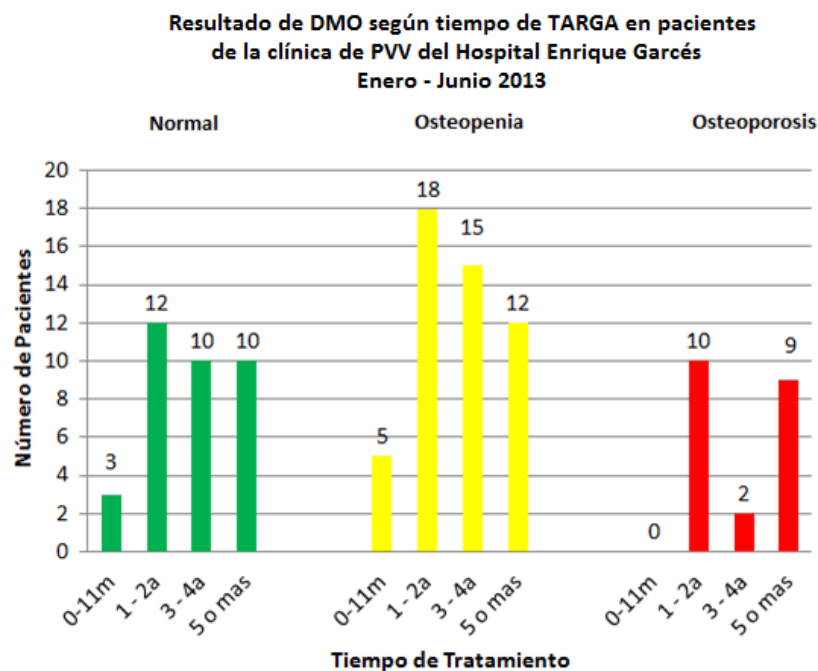


Podemos observar el mayor número de casos de disminución de la DMO se presentan en los primeros años de infección.

**Resultado de DMO en pacientes con TARGA en la
clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**

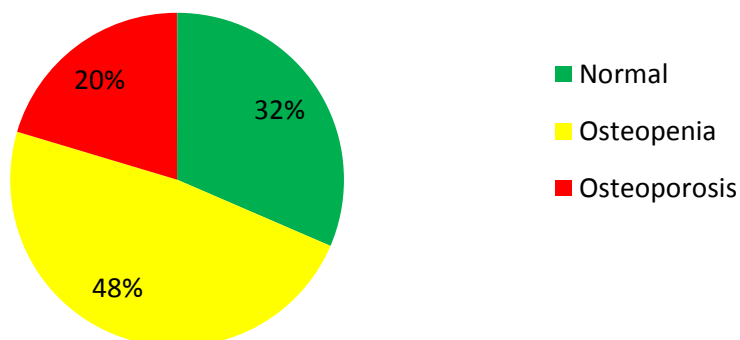


El 67% de los pacientes que están en TARGA presentan disminución de la densidad mineral ósea (20% osteoporosis y 47% osteopenia).



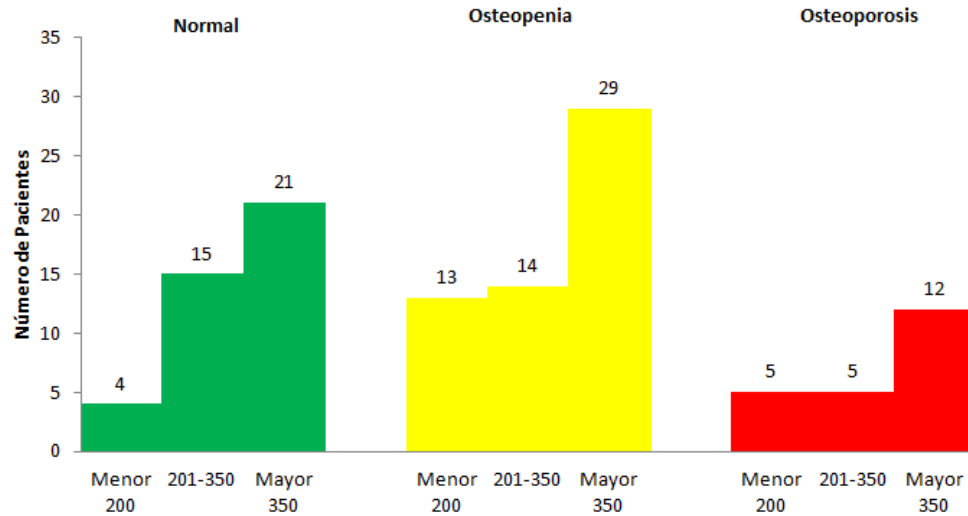
Podemos observar que la mayor cantidad de pacientes con alteraciones de la DMO se presentó dentro del grupo que tenía de 1 a 2 años de consumo de TARGA.

**Resultado de DMO en pacientes con Tenofovir en la
clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



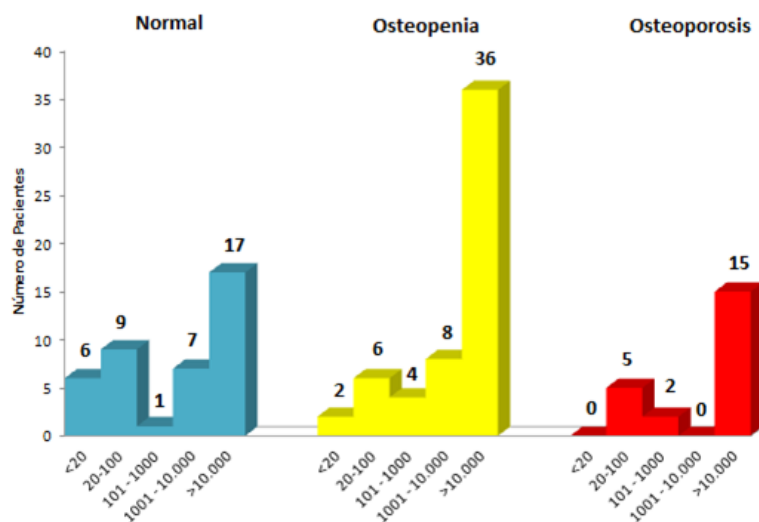
Solo el 32% de los pacientes con Tenofovir presentan valores normales de densidad mineral ósea.

**Resultados de DMO según valores actuales de CD4 en
pacientes de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



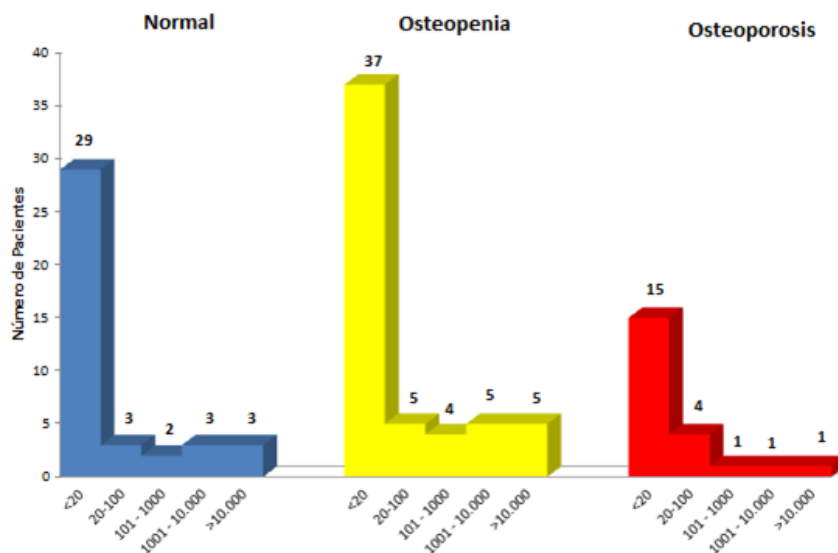
La mayoría de los pacientes presenta valores mayores de 350 CD4 de ellos el 33.8% presentan DMO normal, 46.7% osteopenia y 19.3% osteoporosis; podemos observar que de los 22 pacientes con valores de CD4 menores de 200, 18 pacientes (81.8%) presenta disminución de la DMO (59% osteopenia y 22.7% osteoporosis).

**Resultado de DMO según valores de carga viral al diagnóstico en pacientes de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



Podemos observar que conforme aumenta el valor de carga viral, aumentan los pacientes con valores alterados en su DMO, mucho más aun a partir de las 10.000 copias.

**Resultado de DMO según valores de carga viral actual en pacientes de la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés
Enero - Junio 2013**



La mayoría de pacientes presentan valores actuales de carga viral por debajo de las 20 copias.

**ASOCIACIÓN ENTRE DISMINUCION DENSIDAD MINERAL OSEA Y VARIABLES SOCIO
DEMOGRÁFICAS/HÁBITOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE
PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES
DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013**

		Sin Disminución de DMO	Con Disminución de DMO	OR	IC de OR	P
Género Masculino	Si	18 (45%)	50 (64.1%)	2.1	1-4.7	0.02
	No	22 (55%)	28 (35.9%)			
Preferencia Sexual (Homosexuales)	Si	8 (20%)	24 (30.8%)	1.77	0.7-4.4	0.1
	No	32 (80%)	54 (69.2%)			
Tabaco	Si	3 (7.5%)	14 (17.9%)	2.6	0.72-10	0.05
	No	37 (92.5%)	64 (82.1%)			
Alcohol	Si	3 (7.5%)	4 (5.1%)	0.66	0.14-3.1	0.44 F
	No	37 (92.5%)	74 (94.9%)			
Ejercicio	Si	12 (30%)	23 (29.5%)	0.9	0.42-2.2	0.45
	No	28 (70%)	55 (70.5%)			
Consumo de Productos Lácteos	Si	15 (37.5%)	27 (34.6%)	0.88	0.4-1.9	0.35
	No	25 (62.5%)	51 (65.4%)			
Calcio Exógeno	Si	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0.5	0.03-8.3	0.5 F
	No	39 (97.5%)	77 (98.7%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Dentro de las variables socio demográficas/hábitos encontramos que el género masculino presenta asociación estadísticamente significativa con la presencia de disminución en la densidad mineral ósea.

**ASOCIACIÓN ENTRE DISMINUCION DENSIDAD MINERAL OSEA Y VARIABLES IMC/HDL
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL
ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013**

		Sin Disminución de DMO	Con Disminución de DMO	OR	IC del OR	P
IMC Actual menor de 18.5	Si	2 (5%)	7 (8.9%)	1.8	0.3-9.4	0.35 F
	No	38 (95%)	71 (91.03%)			
Valor de HDL < 52mg/dl al Dg	Si	31 (77.5%)	64 (82.1%)	1.3	0.5-3.4	0.25
	No	9 (22.5%)	14 (17.9%)			
Valor de HDL < 52mg/dl Actual	Si	30 (75%)	59 (75.6%)	1.03	0.4-2.5	0.45
	No	10 (25%)	19 (24.4%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Encontramos que en cuanto a las variables IMC y HDL, estas no presentan asociaciones estadísticamente significativas con la presencia de disminución mineral ósea.

ASOCIACIÓN ENTRE DISMINUCION DENSIDAD MINERAL OSEA Y VARIABLES DE ACTIVIDAD VIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013

		Sin Disminución de DMO	Con Disminución de DMO	OR	IC del OR	P
CD4 Menor de 200	Si	4 (10%)	18 (23.1%)	2.7	0.8-8.6	0.04
	No	36 (90%)	60 (76.9%)			
Carga Viral >10.000 al Dg	Si	17 (42.5%)	48(61.5%)	2.1	1-4.7	0.02
	No	23 (57.5%)	30 (38.5%)			
Carga Viral >10.000 Actual	Si	3 (7.5%)	6 (7.7%)	1.02	0.2-4.3	0.64 F
	No	37 (92.5%)	72 (92.3%)			
Años desde Dg 6-10	Si	10 (25%)	25 (32%)	1.4	0.5-3.3	0.2
	No	30 (75%)	53 (67.9%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Los valores de CD4 inferiores a 200 presentaron una **p** menor de 0.05 y OR de 2.7 sin embargo no se asociaron estadísticamente con una mayor probabilidad de tener disminución en la densidad mineral ósea ya que sus intervalos de confianza no son adecuados. La carga viral mayor de 10000 al diagnostico se asocio estadísticamente con una **p** de 0.02 y un OR de 2.1.

ASOCIACIÓN ENTRE DISMINUCION DENSIDAD MINERAL OSEA Y VARIABLES RELACIONADAS CON EL TARGA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013

		Sin Disminución de DMO	Con Disminución de DMO	OR	IC del OR	P
TARGA	Si	35 (87.5%)	71 (91%)	1.4	0.4-4.8	0.38 F
	No	5 (12.5%)	7 (9%)			
Tenofovir	Si	17 (42.5%)	37 (47.4%)	1.2	0.5-2.6	0.3
	No	23 (57.5%)	41 (52.6%)			
Años de Tto 5 o más	Si	10 (25%)	21 (26.9%)	1.1	0.4-2.5	0.4
	No	30 (75%)	57 (73%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

No se encontraron asociaciones significativas en el grupo de variables relacionadas al TARGA (presencia de tratamiento, consumo Tenofovir y años de tratamiento) y disminución de la densidad mineral ósea.

ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPENIA Y VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS/HÁBITOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013

		Sin Osteopenia	Con Osteopenia	OR	IC de OR	P
Género Masculino	Si	30 (48.4%)	38 (67.9%)	2.2	1-4.7	0.01
	No	32 (51.6%)	18 (32.1%)			
Preferencia Sexual (Homosexuales)	Si	11 (17.7%)	21 (37.5%)	2.7	1.1-6.4	0.005
	No	51 (82.3%)	35 (62.5%)			
Tabaco	Si	7 (11.3%)	10 (17.9%)	1.7	0.6-4.8	0.2
	No	55 (88.7%)	46 (82.1%)			
Alcohol	Si	3 (4.8%)	4 (7.1%)	1.5	0.3-7	0.4 F
	No	59 (95.2)	52 (92.9%)			
Ejercicio	Si	20 (32.3%)	15 (26.8%)	0.7	0.3-1.7	0.25
	No	42 (67.7%)	41 (73.2%)			
Consumo de Productos Lácteos	Si	22 (35.5%)	20 (35.7%)	1.01	0.4-2.1	0.45
	No	40 (64.5%)	36 (64.3%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Los factores socio demográficos/hábitos que encontramos estadísticamente asociados al hablar específicamente de osteopenia son el género masculino y homosexualidad, con OR de 2.2 y 2.7 respectivamente.

ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPENIA Y VARIABLES IMC/HDL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013

		Sin Osteopenia	Con Osteopenia	OR	IC del OR	P
IMC menor de 18.5 al Dg	Si	4 (6.45%)	1 (1.79%)	0.2	0.02-2.4	0.2 F
	No	58 (93.5%)	55 (98.2%)			
IMC menor de 18.5 actual	Si	7 (11.2%)	2 (3.57%)	0.2	0.05-1.4	0.1 F
	No	55 (88.7%)	54 (96.4%)			
Valor de HDL < 52mg/dl al Dg	Si	50 (80.6%)	45 (80.4%)	0.98	0.3-2.4	0.45
	No	12 (19.4%)	11 (19.6%)			
Valor de HDL < 52mg/dl Actual	Si	46 (74.2%)	43 (76.8%)	1.1	0.4-2.6	0.35
	No	16 (25.8%)	13 (23.2%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

En cuanto a las asociaciones de osteopenia con las variables IMC y HDL no se encontraron asociaciones significativas, presentándose en las mismas valores de $p > 0.05$.

ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPENIA Y VARIABLES DE ACTIVIDAD VIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013

		Sin Osteopenia	Con Osteopenia	OR	IC del OR	P
CD4 Menor de 200	Si	9 (14.5%)	13 (23.2%)	1.78	0.6-4.5	0.1
	No	53 (85.5%)	43 (76.8%)			
Carga Viral >10.000 al Dg	Si	31 (50%)	34 (60.7%)	1.55	0.7-3.2	0.1
	No	31 (50%)	22 (39.3%)			
Carga Viral >10.000 Actual	Si	4 (6.5%)	5 (8.9%)	1.42	0.3-5.5	0.4 F
	No	58 (93.5%)	51 (91.1%)			
Años desde Dg 6-10	Si	20 (32.2%)	15 (26.7%)	0.7	0.3-1.7	0.25
	No	42 (67.7%)	41 (73.2%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Todas las variables relacionadas con la actividad viral no presentaron asociaciones significativas con osteopenia.

ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPENIA Y VARIABLES RELACIONADAS CON EL TARGA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013

		Sin Osteopenia	Con Osteopenia	OR	IC del OR	P
TARGA	Si	56 (90.3%)	50 (89.3%)	0.8	0.2-2.9	0.4
	No	6 (9.7%)	6 (10.7%)			
Tenofovir	Si	28 (45.2)	26 (46.4%)	1.05	0.5-2.1	0.4
	No	34 (54.8%)	30 (53.6%)			
Años de Tto 5 o más	Si	19 (30.6%)	12 (21.4%)	0.6	0.2-1.4	0.1
	No	43 (69.3%)	44 (78.5%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Al igual que las variables de actividad viral, las variables relacionadas al TARGA tampoco tuvieron asociaciones estadísticamente significativas con osteopenia, presentando $p > 0.05$.

**ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPOROSIS Y VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS/HÁBITOS
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL
ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013**

		Sin Osteoporosis	Con Osteoporosis	OR	IC de OR	P
Género Masculino	Si	56 (58.3%)	12 (54.5%)	0.8	0.3-2.1	0.45
	No	40 (41.7%)	10 (45.5%)			
Preferencia Sexual (Homosexuales)	Si	29 (30.2%)	3 (13.6%)	0.3	0.1-1.3	0.09
	No	67 (69.8%)	19 (86.4%)			
Tabaco	Si	13 (13.5%)	4 (18.2%)	1.4	0.4-4.8	0.39 F
	No	83 (86.5%)	18 (81.8%)			
Ejercicio	Si	27 (28.1%)	8 (36.4%)	1.4	0.5-3.8	0.3
	No	69 (71.9%)	14 (63.6%)			
Consumo de Productos Lácteos	Si	35 (36.5%)	7 (31.8%)	0.8	0.3-2.1	0.4
	No	61 (63.5%)	15 (68.2%)			
Calcio Exógeno	Si	1 (1%)	1 (4.5%)	4.5	0.2-75	0.33 F
	No	95 (99%)	21 (95.5%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Ninguna de las variables socio demográficas/hábitos presentaron asociaciones significativas con la presencia de osteoporosis en los pacientes.

**ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPOROSIS Y VARIABLES IMC/HDL EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE
ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013**

		Sin Osteoporosis	Con Osteoporosis	OR	IC del OR	P
IMC menor de 18.5 al Dg	Si	1 (1%)	4 (18.2%)	21.1	2.2-200	0.004 F
	No	95 (98.9%)	18 (81.8%)			
IMC menor de 18.5 actual	Si	4 (4.17%)	5 (22.73%)	6.7	1.6-27.7	0.01 F
	No	92 (95.83%)	17 (77.2%)			
Valor de HDL < 52mg/dl al Dg	Si	76 (79.2%)	19 (86.4%)	1.6	0.4-6.1	0.33 F
	No	20 (20.8%)	3 (13.6%)			
Valor de HDL < 52mg/dl Actual	Si	73 (76%)	16 (72.7%)	0.8	0.2-2.3	0.35
	No	23 (24%)	6 (27.3%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Las variables IMC menor de 18.5 al diagnostico e IMC actual menor de 18.5 se asociaron con la presencia de osteoporosis presentando resultados estadísticamente significativos, lo que se traduce en un aumento en la probabilidad de presentar esta enfermedad.

**ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPOROSIS Y VARIABLES DE ACTIVIDAD VIRAL EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE
GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013**

		Sin Osteoporosis	Con Osteoporosis	OR	IC del OR	P
CD4 Menor de 200	Si	17 (17.7%)	5 (22.7%)	1.3	0.4-4.2	0.39 F
	No	79 (82.3%)	17 (77.3%)			
Carga Viral >10.000 al Dg	Si	51 (53.1%)	14 (63.6%)	1.5	0.5-4	0.25
	No	45 (46.9%)	8 (36.4%)			
Carga Viral >10.000 Actual	Si	8 (8.3%)	1 (4.5%)	0.5	0.06-4.4	0.4 F
	No	88 (91.7%)	21 (95.5%)			
Años desde Dg 6-10	Si	25 (26%)	10 (45.5%)	2.3	0.9-6.1	0.05
	No	71 (73.9%)	12 (54.5%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Al analizar las variables relacionadas con la actividad viral, se presentó un valor de p menor de 0.05 en la cantidad de años desde el diagnostico de VIH (6-10 años) pero no se pudo mostrar una asociación estadísticamente significativa con la presencia de osteoporosis ya que sus intervalos de confianza no fueron adecuados (IC: 0.9-6.1).

**ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOPOROSIS Y VARIABLES RELACIONADAS CON EL
TARGA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA CLÍNICA DE PVV DEL
HOSPITAL ENRIQUE GÁRCES DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013**

		Sin Osteoporosis	Con Osteoporosis	OR	IC del OR	P
TARGA	Si	85 (88.5%)	21 (95.5%)	2.7	0.3-22.2	0.3 F
	No	11 (11.5%)	1 (4.5%)			
Tenofovir	Si	43 (44.8%)	11 (50%)	1.2	0.4-3.1	0.3
	No	53 (55.2%)	11 (50%)			
Años de Tto 5 o más	Si	22 (22.9%)	9 (40.9%)	2.3	0.8-6.1	0.05
	No	74 (77%)	13 (59.1%)			

F = Se utilizó el cálculo de Fisher para obtener el valor de p

Por último, de acuerdo a las variables relacionadas con el TARGA no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con osteoporosis.

CAPITULO V. DISCUSION

La osteoporosis es una de las principales alteraciones metabólicas que se encuentran en los pacientes con VIH; esta apareció a medida que se produjo un cambio en la historia natural de la infección gracias a la terapia antirretroviral de gran actividad que ha transformado al VIH en una enfermedad crónica con una calidad de vida muy aceptable.

Muchos estudios encontraron que esta enfermedad afectaba en mayor cantidad a los pacientes con VIH que a las personas no infectadas, ⁶⁸ por lo que se realizaron estudios en búsqueda de factores adicionales que influyan en la aparición de osteoporosis en estos pacientes.

Uno de los más grandes estudios realizados a pacientes con VIH, el ANRSCO3, en búsqueda de factores asociados a osteopenia y osteoporosis se realizó en Francia por el GECSA (Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine) en el año 2008 ^{69,99}, los que encontraron en su estudio que el 80.5% de su población presentaba DMO fuera de límites normales (53.7% osteopenia y 26.8% osteoporosis), una cifra mucho mayor comparada con la encontrada en este estudio donde el 66.1% presentó valores alterados en la DMO (47.4% osteopenia y 18.7% osteoporosis). Cabe mencionar que el 93.1% de los pacientes del ANRSCO3 estaban recibiendo antirretrovirales, el 80% estaba tratado con TARGA basada en inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (37% con Tenofovir, 28.7% con ITINN y 52% con IPs), la mediana de la duración de tratamiento fue de 71.8 meses con ITIN, 7.4 meses con ITINN y 18 meses con IPs. Atribuimos estos resultados al mayor tiempo de TARGA con Tenefovir en los

pacientes del ANRSCO3, en contraste con éste estudio en donde los pacientes no tienen más de 2-3 años con Tenofovir como parte de su esquema antirretroviral.

Algunos resultados de estudios indican que el **género** no es un factor que se asocie a la disminución de la densidad mineral ósea ⁷², y en el caso de estarlo como en algunos otros resultados, el género femenino es el que lo hace (OR: 3.02, P = 0.01) ⁷¹; pero en este estudio encontramos que el género masculino se asocia a la disminución de DMO (OR: 2.1, p=0.02). En relación específicamente al desarrollo de osteopenia encontramos que los hombres mantienen la misma tendencia previa con OR: 2.2, p=0.01; no se encontraron asociaciones significativas con osteoporosis. Estos resultados pueden explicarse debido a que uno de los criterios de exclusión de este estudio fue mujeres en periodo de menopausia, grupo que presenta mayor cantidad de alteraciones en la DMO.

Uno de los factores que se ha investigado para el desarrollo de osteoporosis pero del cual no se posee mucha información es el de **preferencia sexual**; en este estudio se encontró que la homosexualidad se asocia de manera significativa con la presencia de osteopenia (OR: 2.7, p=0.005), el estudio GECSA encontró una asociación entre la homosexualidad y la disminución de la DMO, pese a que esta no fue significativa ellos pensaron que podría haber un vínculo entre la homosexualidad y el abuso de sustancias que podrían ser tóxicas para el metabolismo óseo.

Dentro de los hábitos que más variabilidad de resultados presentan al analizar su asociación con la presencia de osteopenia y osteoporosis tenemos al **tabaco**; algunos

estudios como el SMART refieren que no existe una asociación significativa ^{70,72} ($p > 0.05$); mientras que la mayoría reporta asociaciones muy fuertes con valores de $p = 0.005$ desde consumos mayores a 1 cigarrillo al día. ⁶⁹ Los resultados encontrados en el presente estudio mostraron una asociación significativa con DMO fuera de valores normales (OR: 2.6, $p = 0.05$) tomándose en cuenta tanto el consumo previo como el actual independientemente de su cantidad y frecuencia.

Al analizar el consumo de **alcohol** la mayoría de estudios concluyen que este no presenta una asociación significativa en el desarrollo de osteopenia y osteoporosis reportando valores de $p = 0.816$ ^{69,70,72}. En este estudio pese a que no se encontró una asociación significativa, el alcohol presentó una tendencia protectora (OR: 0.66, $p = 0.4$), resultado que no nos sorprende ya que estudios realizados en la Clínica Mayo indican que cantidades moderadas de alcohol ejercerían un efecto protector en el hueso. ⁴²

Con respecto al **ejercicio físico** son pocos los estudios realizados para tratar de asociarlo con la densidad mineral ósea; uno de ellos reporta que el ejercicio físico tiene una asociación significativa solamente en el sexo masculino $P = 0.05$ ⁶⁷. En el análisis realizado en base a nuestros resultados encontramos que aunque no hay una asociación significativa este muestra una tendencia de acción protectora (OR: 0.9, $p = 0.45$).

La **ingesta de calcio** tanto en la dieta como de forma exógena presenta una marcada importancia en la adolescencia ya que constituye uno de los principales factores determinantes del pico de densidad mineral ósea ($p = 0.02$) ⁷³; los hallazgos en esta

investigación acerca del consumo de productos lácteos y calcio exógeno muestran que no existe una asociación estadísticamente significativa (OR: 0.88, $p= 0.35$ y OR: 0.5, $p= 0.5$ respectivamente).

Ninguno de nuestros pacientes presentó **consumo exógeno de estrógenos** por lo que no se realizó el análisis estadístico respectivo.

El **índice de masa corporal (IMC)** ha sido uno de los pocos aspectos que ha mantenido cierta tendencia en los resultados de los estudios; Cazanave y Colaboradores en el estudio GECSA encontraron una fuerte asociación entre bajo IMC al diagnóstico y disminución de la DMO ($P = 0.0001$) ⁶⁹; este estudio presentó resultados similares específicamente con relación a osteoporosis donde encontramos que tanto el IMC bajo al diagnóstico como el IMC bajo actual se asociaban de manera significativa con un OR: 21.1, $p= 0.004$ y OR: 6.7, $p= 0.01$ respectivamente.

Se ha encontrado nueva evidencia sobre la relación que existe entre la disminución de la densidad mineral ósea y los niveles de **HDL** sérico, aunque los escasos estudios no son concluyentes algunos reportan que los pacientes con alteración de la DMO presentan niveles de HDL mayores de 52 mg/dl ⁷⁴ mientras que otros indican resultados totalmente opuestos manifestando que niveles superiores a los 52mg/dl serían beneficiosos. ⁷⁵ En este estudio se encontró que niveles menores de 52 mg/dl tanto al diagnóstico (OR: 1.3, $p= 0.25$) como actuales (OR: 1.03, $p= 0.45$) no presentan una asociación estadísticamente significativa con la presencia de disminución de la DMO.

Otra de las variables que se analiza con frecuencia y que en la mayoría de los estudios parece no estar tan relacionada es el conteo de **CD4**⁷²; analizamos y encontramos que valores menores de 200 CD4 tienen una asociación con Osteopenia/Osteoporosis (OR: 2.7, p= 0.04) pero sin significancia estadística ya que el intervalo de confianza no fue adecuado (0.8-8.6). En el estudio GECSA se observó un resultado similar a éste y concluyeron que esa asociación podía ser producto de la severidad y duración de la inmunosupresión de estos pacientes, la misma que produciría un aumento de citoquinas proinflamatorias y a la larga una alteración en el metabolismo óseo.⁶⁹

Hallazgos en muchos estudios han determinado que la **carga viral** alta posee una gran asociación con disminución de la densidad mineral ósea, en especial la carga viral próxima al diagnóstico^{71,72}; en este estudio hemos analizado los valores de carga viral actuales y los valores registrados al diagnóstico en búsqueda de alguna asociación de importancia y hemos encontrado que valores de carga viral mayores de 10.000 copias al diagnóstico tienen una asociación que es estadísticamente significativa (OR: 2.1, p= 0.02; IC: 1-4.7) ; los valores de carga viral actual no mostraron ningún tipo de asociación (OR: 1.02, p= 0.64).

La cantidad de **años transcurridos desde el diagnóstico** de infección por VIH ha sido uno de los factores más importantes dentro de la búsqueda del verdadero impacto que posee esta enfermedad sobre la densidad mineral ósea, los estudios revisados nos muestran que la relación existente es evidente.^{22,57,70} Éste estudio mostró esta misma relación con osteoporosis, cuando el tiempo desde el diagnóstico de la infección ha

sobrepasado los 6 años, pero no fue estadísticamente significativa (OR: 2.3, $p=0.05$; IC: 0.9-6.1).

En los estudios que analizan la exposición al **TARGA** independientemente de su duración no se ha encontrado ninguna asociación (OR: 1.02, $p=0.58$) con disminución de la DMO al igual que en este estudio ⁶⁹, que mostró un OR: 1.4 con una $p=0.38$.

Cuando analizaron específicamente la relación de la TARGA con **inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos** no encontraron asociaciones significativas (OR: 1.01, $p=0.06$); los resultados de nuestros análisis con el **Tenofovir** tampoco mostraron ninguna asociación de importancia (OR: 1.2, $p=0.3$) al igual que en estudios como SMART (*Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy*) que es el mayor estudio aleatorizado hasta la fecha en pacientes infectados por el VIH ⁷⁰; cabe recalcar que los pacientes de este estudio que consumen Tenofovir poseen un máximo de 1-2 años de tratamiento con este fármaco, por lo que no se debería descartar un accionar negativo sobre el metabolismo óseo a largo plazo.

Los resultados acerca de la **duración del TARGA** en los diferentes estudios revisados muestran que existe una fuerte relación con la disminución de la DMO ($p=0.008$) ^{70,72}; al analizar los resultados de esta investigación encontramos que no existe una asociación significativa con la presencia de osteoporosis (OR:2.3, $p=0.05$; IC: 0.8-6.1). Probablemente este resultado se debe a que el grupo de pacientes estudiado presenta una media de 3,2 años de TARGA por lo que no se puede descartar aun esta asociación.

LIMITACIONES:

- El presente estudio por ser uno de tipo transversal descriptivo únicamente analiza asociaciones y sus conclusiones no demuestran causalidad.
- Hubo variables sobre las que no se ha investigado lo suficiente en pacientes con VIH por ejemplo actividad física y preferencia sexual, por lo que no se cuenta con la información suficiente para realizar un análisis adecuado.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

- La disminución de la densidad mineral ósea, fuera de parámetros normales, es una alteración frecuente en los pacientes con VIH/SIDA.
- En este estudio el género masculino y la homosexualidad se asociaron de manera muy fuerte a la presencia de osteopenia en los pacientes con VIH/SIDA.
- Los valores de HDL al diagnóstico y actuales menores de 52 mg/dl así como los hábitos consumo de alcohol, tabaco, consumo de productos lácteos, suplementos de calcio y la realización de actividad física no se asociaron estadísticamente con la presencia de osteopenia/osteoporosis en pacientes con VIH/SIDA.
- Los valores de índice de masa corporal menores de 18.5 tanto actuales como al diagnóstico se asociaron con osteoporosis en los pacientes con VIH/SIDA de este estudio.
- Las variables de actividad viral como años desde diagnostico, CD4 menores de 200, carga viral mayor de 10.000 actual no presentaron asociaciones estadísticamente significativas; los valores de carga viral mayores de 10.000 al diagnóstico si demostraron asociación con disminución de la DMO.
- La exposición al TARGA y el consumo de fármacos como el Tenofovir no se asociaron a la presencia de osteopenia/osteoporosis en los pacientes con VIH/SIDA, cabe recalcar que los pacientes de éste estudio que consumen Tenofovir poseen un máximo de 1-2 años de tratamiento con este fármaco, por lo que no vamos a descartar un accionar negativo sobre el metabolismo óseo a largo plazo.

CAPITULO VII. RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos en éste estudio y a la investigación bibliográfica realizada, nosotros recomendamos que absolutamente todos los pacientes que son admitidos por primera vez en la clínica de PVV del Hospital Enrique Garcés deben realizarse una densitometría mineral ósea de columna lumbar y de cuello de fémur, la misma que se deberá repetir cada 2 años; de haberse encontrado alteración en el examen inicial, deberá instaurarse el tratamiento adecuado y la densitometría ósea deberá repetirse a los 6 meses.

Debemos insistir enfáticamente en la práctica de hábitos saludables como: realizar ejercicio físico un mínimo de 150 minutos semanales, de preferencia ejercicios de carga como caminar o trotar ya que son los que más beneficio le brindan al hueso.

El consumo de fuentes de calcio es sumamente importante por lo que productos lácteos pasteurizados o alimentos ricos en calcio deben consumirse de forma diaria y en las cantidades apropiadas; de no contarse con la disponibilidad o facilidad para el consumo de los alimentos adecuados otra opción importante es el consumo de suplementos de calcio, que por lo general vienen combinados con vitamina D, con la cantidad exacta para cubrir las necesidades del metabolismo óseo.

En cuanto a los hábitos perniciosos, nosotros recomendamos la interrupción absoluta del consumo de tabaco y de alcohol debido a sus importantes efectos en el sistema óseo y a las comorbilidades que pueden producir.

No existe experiencia suficiente como para poder realizar una recomendación específica acerca del tratamiento farmacológico más adecuado para osteoporosis en los pacientes con VIH. Se ha publicado un caso de un paciente con VIH que fue tratado

con alendronato durante 6 meses, el paciente tenía osteoporosis lumbar y se observó una mejoría del 20.4% de la masa ósea.

La terapia antirresortiva disponible como: bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina y terapia hormonal sustitutiva ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, y los bifosfonatos también en algunos casos de osteoporosis secundarias en ambos sexos como aquella asociada a los glucocorticoides. Las posibles interacciones entre estos fármacos y el TARGA no han sido suficientemente exploradas, por lo que aun son necesarios ensayos clínicos para valorar la verdadera eficacia y la seguridad del tratamiento antirresortivo en estos pacientes antes de generalizar o recomendar su uso.

Pensamos que es sumamente importante realizar talleres informativos sobre el efecto de la infección por VIH en el metabolismo óseo, ya que es un tema desconocido en la mayoría de pacientes, haciendo especial énfasis en prevención y conductas saludables.

Finalmente creemos apropiada la realización de estudios futuros que en base a estos resultados analicen causalidad.

CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Soto Ramírez Luis Enrique. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2013 Oct 13] ; 56(2): 143-152. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003483762004000200005&lng=es.
- 2) Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Informe mundial: informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de SIDA 2013. Biblioteca OMS. Páginas 6-36. [Internet]
- 3) S. Azriel Mira, E. Jódar Gimeno. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital 12 De Octubre. Madrid 2004;13(3):52-9. [revista en la Internet]
- 4) A. Carrero y P. Ryan. Tenofovir y Enfermedad Ósea en pacientes infectados por el VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Leonor. Madrid 2009. [Internet]
- 5) George Pan. Pathogenesis of Osteopenia/Osteoporosis Induced by Highly Active Anti-Retroviral Therapy for AIDS. Ann NY Acad Sci. 2006 April ; 1068: 297–308 [revista en la Internet]
- 6) Félix Gutiérrez Rodero y Sergio Padilla Urrea, Alteraciones del metabolismo óseo y necrosis ósea avascular: ¿un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana? Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario d'Elx. Elche. Alicante. Med Clin (Barc) 2007;119(3):103-8. [revista en la Internet].
- 7) Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2011;29(7):515–523 [revista en la Internet].
- 8) Rafael Delgado, Características virológicas del VIH. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Elsevier 2010. [revista en la Internet].
- 9) Estrategia Nacional de VIH-ITS 1984-2010. Ministerio de Salud Publica-Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).
- 10) Programa Nacional de control de VIH/Sida-ITS, Estudio de medición del gasto en sida en Ecuador 2010, Publicado año: 2012 Paginas 4-21. [Internet] Disponible en:
<http://www.salud.gob.ec/programa-nacional-de-prevencion-y-control-de-vihsida-its/>
- 11) Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS de 2008-2009, Publicado en 2010, Ministerio de Salud Publica del Ecuador. [Internet]
- 12) Carlos Yábar V. Eventos moleculares, genéticos e inmunológicos durante la interacción VIH-Hombre. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2003; 20 (2) [revista en la Internet].

- 13) Fauci A, Clifford L. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En Kasper, Hauser, Braunwald, Longo. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed; México McGraw-Hill; 2008
- 14) José Alcamí, Mayte Coiras. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):216–226 [revista en la Internet]. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/articulo/inmunopatogenia-infeccion-por-el-virus-90001772>
- 15) Roberto Vázquez Campuzano , VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH), [Internet]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>
- 16) Michael Shernoff and Raymond A. Smith. HIV Treatments: A History of Scientific Advance, [revista en la Internet]. *Body Positive* magazine, July 2001. Disponible en: <http://www.thebody.com/content/art30909.html>
- 17) Guías clínicas para el *Uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes con el VIH-1* establecidas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Revisión Agosto del 2012 [Internet]. Disponible en: <http://infosida.nih.gov/guidelines>
- 18) Juan Berenguer, Pere Domingo Pedrol. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero 2013).
- 19) Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud, agosto 2012.
- 20) Knobel H, Guelar A, Vallecillo G. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS*. 2001;15:807-8. Departamento de Medicina Interna/ Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar, Universidad Autnoma de Barcelona. [revista en la Internet]
- 21) Arpadi S, Horlick M, Shane E. Metabolic bone disease in human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:21-3. [revista en la Internet]
- 22) Grace A. McComsey, Pablo Tebas. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(8):937–946 [revista en la Internet].
- 23) Stephens E, Das R, Magde S, Barter J, Johnson MA. Symptomatic osteoporosis in two young HIV-positive African women. *AIDS*. 1999;13:2605-6. [revista en la Internet].
- 24) Virginia A. Todd TB. Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected *Versus* Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System *J Clin Endocrinol Metab*, September 2008, 93(9):3499–3504 [revista en la Internet].
- 25) Franklin H.E. BONE MARROW, CYTOKINES, AND BONE REMODELING Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 332 (5). [revista en la Internet].

- 26) Hernández J, Ortego N. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. *Infection* 1993 Jul-Aug;21(4):220-2. [revista en la Internet].
- 27) Serrano S, Mariñoso ML. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone*. 1995 Feb;16(2):185-91. [revista en la Internet].
- 28) Remodelación ósea. (2011, April 12). Universidad de Cantabria. Disponible en: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/biogerontologia/materiales-de-clase-1/capitulo-13.-envejecimiento-musculo-esqueletico/13.2-remodelacion-osea> [Internet].
- 29) Francisco H Velásquez. Histomorfometría de la biopsia ósea previo marcaje y procesada sin descalcificar. *Revista Latinoamericana de Patología* 2009;47(2):108-17 [revista en la Internet].
- 30) E Seminari, A Castagna. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients *HIV Medicine* (2005), 6, 145–150 [revista en la Internet].
- 31) Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem*. 2003 Nov 28;278(48):48251-8. Pub 2003 Sep 15. [revista en la Internet].
- 32) Juan Sierra, Cristina Pacheco. Patogénesis de la desnutrición asociada a VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2001: 21(1). [revista en la Internet].
- 33) Wesley P., Joel S. Osteopenia in Eugonadal Men with Acquired Immune Deficiency Syndrome Wasting Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* . 86 (5) [revista en la Internet].
- 34) Huang JS, Rietschel P. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS*. 2001 May 25;15(8):975-82. [revista en la Internet].
- 35) Elizabeth A. Ph.D. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991 6 (4), 331–338. [revista en la Internet].
- 36) H. Wayne Sampson, Ph.D. Alcohol and Other Factors Affecting Osteoporosis Risk in Women. *Texas A&M University System Health Science Center* 2003 [Internet].
- 37) August Supervía, Anna Enjuanes. Effect of tobacco smoking on leptin serum levels and its relationship with steroid hormones and bone mineral density. *Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. URFOA-IMIM. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.* [Internet].
- 38) Yiu K. Fung, Urszula Iwaniec. Long-Term Effects of Nicotine on Bone and Calcitropic Hormones in Adult Female Rats. *Pharmacology & Toxicology* 1999. 85, 181-187. [revista en la Internet].

- 39) Chakkalakal D., Novak J. Chronic ethanol consumption results in deficient bone repair in rats. *Alcohol & Alcoholism* 37 (1) 13-20 2002. [revista en la Internet].
- 40) The Effect of Cigarette Smoking on the Development of Osteoporosis and Related Fractures. Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh. Medscape General Medicine. 1999;1(3) . [revista en la Internet].
- 41) August Supervía, Anna Enjuanes. Efectos del tabaquismo sobre los niveles plasmáticos de osteoprotegerina en adultos jóvenes sanos. Servicio de medicina interna. Hospital del Mar. Universidad de Barcelona. España. 2008;17(4):55-8 [Internet].
- 42) T. Turner Ph.D., J. Sibonga Ph.D. Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Department of Orthopedics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota*. [Internet].
- 43) Joegi Thomas, Sheelagh M. Doherty. HIV Infection-A Risk Factor for Osteoporosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* July 2003; 33(3):281-291. [revista en la Internet].
- 44) S. Azriel Mira, E. Jódar Gimeno. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital 12 De Octubre. Madrid 2004;13(3):52-9. [revista en la Internet].
- 45) Nitin Mayur, Sharma Lewis. Tumor necrosis factor α decreases 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in osteoblastic ROS 17/2.8 cells. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993; 8 (8) 997–1003. [revista en la Internet].
- 46) H Knobel Freud, A Diez Pérez. Alteraciones óseas y del metabolismo mineral en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2001; 10(04). Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital del Mar. Universidad Autónoma. Barcelona. [revista en la Internet].
- 47) Dobs AS, Dempsey MA. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1988 Mar;84(3 Pt 2):611-6. [revista en la Internet].
- 48) Ellie E. Schoenbaum, Diana Hartel. HIV Infection, Drug Use, and Onset of Natural Menopause. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1517–24. [revista en la Internet].
- 49) Carr A, Miller J. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 Apr 13;15(6):703-9. [revista en la Internet].
- 50) Huang JS, Rietschel P. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS*. 2001 May 25;15(8):975-82. [revista en la Internet].
- 51) Michael Yin, Jay Dobkin. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *National Institute of Health. Osteoporos Int*. 2005 November ; 16(11): 1345–1352 [revista en la Internet].
- 52) Serrano S, Mariñoso ML. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone*. 1994 ;16(2):185-91. [revista en la Internet].

- 53) Valerianna Amorosa, Pablo Tebas. Bone Disease and HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:108–14. [revista en la Internet].
- 54) Pablo Tebas, William G. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000 Marzo 10; 14(4): F63–F67. [revista en la Internet].
- 55) David Nolan, Richard Upton. Stable or increasing bone mineral density in HIVinfected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15:1275-1280. [revista en la Internet].
- 56) Hernando Knobel; Ana Guelar. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001;15:807-808. [revista en la Internet].
- 57) Vanessa Walker, Todd T. Brown. Bone Loss in the HIV-Infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. Division of Endocrinology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;205:S391–8 [revista en la Internet].
- 58) Grace A. McComsey, Pablo Tebas, Douglas Kitch. Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;203:1791–801. [revista en la Internet].
- 59) Fux CA, Rauch A. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2008;13(8):1077-82. [revista en la Internet].
- 60) Michael W.H. Wang, Shi Wei, Roberta Faccio, Pablo Tebas. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *J Clin Invest.* 2004;114(2):206–213. [revista en la Internet].
- 61) Valerianna Amorosa, Pablo Tebas. Bone Disease and HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:108–14. [revista en la Internet].
- 62) Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther.* 2010;15(3):425-9. [revista en la Internet].
- 63) Brown TT, McComsey GA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Aug 15;51(5):554-61. [revista en la Internet].
- 64) Warming L, Hassager C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):105-12. [revista en la Internet].
- 65) Hans-Jurgen Stellbrink, Chloe Orkin. Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(8):963–972. [revista en la Internet].

- 66) Rodríguez Javier, Marquez Sara. Sedentarismo y salud: efectos beneficiosos de la actividad física. EDUCACIÓN FÍSICA Y DEPORTES. [Internet].
- 67) Annemieke M. Boot, Maria A.J. Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Relation to Puberty, Calcium Intake, and Physical Activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82 (1). [revista en la Internet].
- 68) Félix Gutiérrez Rodero y Sergio Padilla Urrea, Alteraciones del metabolismo óseo y necrosis ósea avascular: ¿un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana? Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario d'Elx. Elche. Alicante. *Med Clin (Barc)* 2007;119(3):103-8. [revista en la Internet].
- 69) Charles Cazanave, Michel Dupon. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008, 22:395–402. [revista en la Internet].
- 70) Birgit Grund, Grace Peng. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009 July 31; 23(12): 1519–1529. [revista en la Internet].
- 71) Fausto A, Bongiovanni M. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone*. 2006 Jun;38(6):893-7. [revista en la Internet].
- 72) Ozlem Altuntas Aydın, Hayat Kumbasar Karaosmanoglu. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES*. 2013; 246. [revista en la Internet].
- 73) J.C. Ruiz, C. Mandel. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; 10 (5), 675-682. [revista en la Internet].
- 74) D'Amelio P, Di Bella S. HDL cholesterol and bone mineral density in normal-weight postmenopausal women: is there any possible association?. *Panminerva Med*. 2008 Jun;50(2):89-96. [revista en la Internet].
- 75) Guadalupe Vergara, Ugalde R. Niveles séricos altos de HDL como factor protector de osteoporosis en una población de adultos mayores. *Asociación mexicana de bioquímica* 2007; 32. [revista en la Internet].
- 76) Luigi Gabrielli, J.A. Rodríguez. Osteoporosis. 2003. [Internet].
- 77) León Schurma, Alicia Bagur. Guías 2012 Para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73: 55-74. [revista en la Internet].
- 78) Felicia Cosman, Robert Lindsay. CLINICIAN'S GUIDE TO PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. 2013 [Internet].
- 79) Hans Porias, Jorge Morales. Consenso Mexicano de Osteoporosis. Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AMMOM) *Rev Metab Oseo Min*. 2003; 1(1):1-24. [revista en la Internet].

- 80) Estrada D. Rivera E. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD Catalunya 2010. [Internet].
- 81) M. Sosa Henríquez. Osteoporosis. PROGRAMA SISTEMÁTICO DE ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA Y PROTOCOLOS DE PRÁCTICA CLÍNICA 2006. [revista en la Internet].
- 82) Shun-ichi Harada, Gideon A. Rodan. Review article Control of osteoblast function and regulation of bone mass. 2003 Nature 423, 349-355. [revista en la Internet].
- 83) Lawrence Raisz, Gideon Rodan. Pathogenesis of osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2003 32(1). [revista en la Internet].
- 84) Lawrence G. Raisz. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. The Journal of Clinical Investigation. 2005 115(12). [revista en la Internet].
- 85) Mary L. Bouxsein. Determinants of skeletal fragility. Department of Orthopaedic Surgery, Harvard Medical School. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2005 19(6); 897-911. [revista en la Internet].
- 86) Sundeep Khosla. Central or Peripheral to the Regulation of Bone Metabolism?. Endocrine Research Unit Mayo Clinic and Foundation. Endocrinology 2002 143(11):4161–4164. [revista en la Internet].
- 87) Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide population-based cohort study. Clin Infect Dis, online edition. DOI: 10.1093/cid/cis933, 2012 [revista en la Internet].
- 88) Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. CONSENSO IBEROAMERICANO DE OSTEOPOROSIS SIBOMM (Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral) 2009. [revista en la Internet].
- 89) Jorge Morales Vargas. Influencia de Diversos Factores Nutricionales Sobre el Riesgo de Osteoporosis y Fracturas. REVISTA METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL. 2003; 1(4). [revista en la Internet].
- 90) Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre Actividad Física en personas de 18 a 64 años. [Internet].
- 91) D'Amelio P, Di Bella S. HDL cholesterol and bone mineral density in normal-weight postmenopausal women: is there any possible association?. Panminerva Med. 2008 Jun;50(2):89-96. [revista en la Internet].
- 92) Yezerska I, Hernández JL. Dislipemia y metabolismo óseo. ¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis?. Rev Osteoporos Metab Miner 2011 3;1:41-50. [revista en la Internet].
- 93) Juan Pablo Rodríguez, Pablo Astudillo. Adipogénesis y osteoporosis. Rev Méd Chile 2009; 137(6) : 827-836. [revista en la Internet]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872009000600015
#back

- 94) Subsecretaria Nacional de Vigilancia de la Salud Pública MSP. Estrategia Nacional de VIH/Sida-ITS. Ecuador 2012 [Internet].
- 95) Barraus A, Jaspard B., Barbaras R. et als.: Pre beta HDL structure and metabolism. *Biochim. Biophys Acta* 1996; 1300 : 73 - 85 [revista en la Internet].
- 96) Hernandez JL. Dislipidemia y Osteoporosis. Unidad de Metabolismo Oseo. 2012. [Internet].
- 97) Giovanni Guaraldi, Paolo Ventura. Alendronate Treatment for Osteoporosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. Modena, Italy. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:414–5. [revista en la Internet].
- 98) National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol and HIV/AIDS: Intertwining Stories. Alcohol alert. *Alcohol Research & Health*, 2010, Volume 33, Number 3. [revista en la Internet]
- 99) Rodolphe ThieÂbaut, Philippe Morlat. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14:971±978. [revista en la Internet].
- 100) E. Oria. Factores preventivos y nutricionales de la psteoporosis. *An. Sist. Sanit.* 2003; 26 (suplemento 3): 81-90 [revista en la Internet].
- 101) Maalouf N, Drechsler H, Zhang S, et al. HIV and HCV infections independently contribute to lower bone mineral density but have different effects on bone turnover markers. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, June 30-July 3, 2013, Kuala Lumpur. Abstract WEAB. [revista en la Internet].
- 102) Ali Humadi, Rajit H Alhadithi. Validity of the DEXA diagnosis of involuntional osteoporosis in patients with femoral neck fractures. *Indian J Orthop.* 2010 Jan-Mar; 44(1): 73–78. [revista en la Internet].
- 103) Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001; 15:1275–80.
- 104) Tebas P, Yarasheski K, Henry K, et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:589–94
- 105) Powderly W, Cohen C, Gallant J, Lu B, Enejosa J, Cheng A. Similar incidence of osteopenia and osteoporosis in ART-naïve patients treated with tenofovir DF or stavudine in combination with lamivudine and efavirenz over 144 weeks. 903 Study Group. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2005
- 106) Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, et al. Study 903E Team. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007; 8:381- 90.

- 107) Stellbrink, G Moyle, C Orkin, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Abacavir /Lamivudine and tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1 Infected Subjects. ASSERT: 48-Week Result. 12th European AIDS Conference. Cologne, Germany 2009
- 108) Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1591-601
- 109) BAZA CARACIOLO, B. et al. Perfil lipídico en pacientes VIH (+) no tratados: Infección VIH: ¿factor de riesgo cardiovascular?. *An. Med. Interna (Madrid)* [online]. 2007, vol.24, n.4, pp. 160-167. ISSN 0212-7199

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV HEG TESIS DE INVESTIGACIÓN: FACTORES ASOCIADOS A OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS QUITO-ECUADOR DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013.

Nosotros, Andrea Landázuri y Pablo Dávila Estudiantes de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Estamos realizando esta Tesis de Investigación con el objetivo de obtener nuestro Título de Médicos Cirujanos. Vamos a darle toda la información necesaria a la vez que le invitamos a participar en este estudio.

La osteoporosis es una enfermedad en donde existe una disminución de la masa ósea, la cual predispone a sufrir fracturas. En los pacientes con infección por VIH el riesgo de tener esta enfermedad es alto, por lo que creemos importante realizar este estudio.

La mayor importancia de esta investigación radica en conocer los factores de asociados en el desarrollo de osteopenia/osteoporosis en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), para así poder desarrollar medidas preventivas y de promoción para evitar el desarrollo de esta enfermedad, su progresión o complicaciones. Si usted presentase estas alteraciones, es importante que conozca que se pueden iniciar las medidas necesarias para el manejo de las mismas: medidas no farmacológicas como mejorar estilos de vida, alimentación adecuada, evitar hábitos perjudiciales y en casos más severos medidas farmacológicas.

Se procederá a tomar medidas de peso, perímetro abdominal y talla, al igual que se le realizara una encuesta confidencial en donde constaran preguntas para identificar hábitos dietéticos, ejercicio físico, consumo de alcohol o tabaco, esto será realizado el día en el que usted acuda a su consulta médica rutinaria en la Unidad de Atención Integral de PVV; algunos datos tales como resultados de exámenes de laboratorio rutinarios, tipo de tratamiento antiretroviral (en caso de estar recibiendo), se tomarán de su historia clínica. También se le realizara una densitometría ósea, que es el mejor método diagnóstico para osteoporosis/osteopenia, la cual es TOTALMENTE GRATUITA y NO IMPLICA NINGÚN RIESGO PARA SU ESTADO DE SALUD, y va a ser realizada en el Centro de Diagnóstico de Osteoporosis del Sur, para lo cual se les entregara una orden sellada y firmada (en donde se encuentra la dirección del Centro y la información del mismo) la cual deberá ser presentada el momento de la realización de la densitometría ósea, los resultados de las mismas van a ser retirados por los Investigadores y posterior a esto serán adjuntados a su historia clínica.

Se guardará total confidencialidad de sus datos personales o de la información aquí recopilada.

Yo: _____

He leído la hoja de información,
He podido hacer preguntas y se me han respondido,
He recibido información sobre la investigación,
Comprendo que mi participación es voluntaria,
Presto libremente mi conformidad para participar en la presente investigación.
Fecha:

Firma: _____ CI:

ANEXO 2
UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV

ENCUESTA PARA LA INVESTIGACIÓN:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS QUITO-ECUADOR DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2013.

HCL: _____

Fecha: _____

1. Edad: _____ años

2. Género Sexual: (M) (F) Masculino – Femenino

3. Ocupación Actual: _____ 4. Ocupación anterior: _____

5. Realiza Usted algún tipo de Actividad Física? Si su respuesta es NO pase a la pregunta 9
SI NO

6. Que tipo de Actividad Física?

- | | | |
|-------------|-------------|---------------------------|
| a. Caminar | c. Ciclismo | e. Aeróbicos-Bailoterapia |
| b. Natación | d. Correr | f. Otra: _____ |

7. Cuantas veces a la semana practica la Actividad Física que Señalo en la pregunta anterior?

- | | | |
|-------------|-------------|----------------|
| a. 1/semana | c. 3/semana | e. 5/semana |
| b. 2/semana | d. 4/semana | f. Otra: _____ |

8. Por cuanto tiempo al día realiza esta Actividad Física?

- | | | |
|------------------|------------------|------------------|
| a. 10minutos/día | c. 20minutos/día | e. 40minutos/día |
| b. 15minutos/día | d. 30minutos/día | f. Otra: _____ |

9. Usted fuma tabaco? Si su respuesta es No pase a la pregunta 12

SI NO

10. Desde hace cuanto tiempo fuma?

_____ años

11. Cuantos tabacos fuma al día?

_____ Unidades

12. Usted consume Bebidas Alcohólicas es Semanero? Si su respuesta es NO pase a la pregunta 15

SI NO

13. Desde hace cuanto tiempo consume bebidas alcohólicas?

_____ Años

14. Cuantas veces a la semana consume bebidas alcohólicas?

- | | | |
|------|------|-------------------|
| a. 1 | c. 3 | e. Todos los días |
| b. 2 | d. 4 | f. Otra: _____ |

15. Puede usted consumir productos lácteos, como leche, yogurt, queso, mantequilla? Si su respuesta es NO pase a la pregunta 17

SI NO, Porque: _____

16. Cuantas veces consume estos productos lácteos?

a. Todos los días

c. Dos veces/semana

e. 4 veces/semana

b. Una vez/semana

d. Tres veces/semana

f. Otra: _____

17. Consume en la actualidad compuestos que contengan estrógenos?

SI

NO

18. Hace cuanto tiempo usted fue diagnosticado de ser portador de VIH?

19. Usted recibe terapia Antiretroviral?

SI

NO

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN